

特開平11-171865

(43) 公開日 平成11年(1999) 6月29日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	F I	
C 0 7 D 215/42		C 0 7 D 215/42	
A 6 1 K 31/445		A 6 1 K 31/445	
	31/47 A B N	31/47 A B N	
	31/495 A C B	31/495 A C B	
	31/505 A E D	31/505 A E D	
審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 72 頁) 最終頁に続く			
(21) 出願番号	特願平9-334675	(71) 出願人	000006725 吉富製薬株式会社 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号
(22) 出願日	平成9年(1997)12月4日	(72) 発明者	黒板 孝信 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉 富製薬株式会社創薬第二研究所内
		(72) 発明者	坊ヶ内 昌宏 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉 富製薬株式会社創薬第二研究所内
		(72) 発明者	藤尾 雅和 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉 富製薬株式会社創薬第二研究所内
		(74) 代理人	弁理士 高宮城 勝 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 縮合ヘテロ環化合物

(57) 【要約】

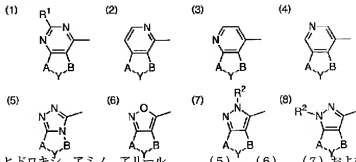
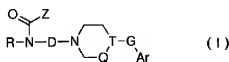
【課題】 強力な 5-H T₂ 受容体拮抗作用を有し、血小板凝集抑制作用のほかに末梢循環改善作用を併せ持ち、血栓塞栓症、慢性動脈閉塞症、虚血性心疾患などの治療薬として有用な化合物を提供する。

【解決手段】 4-アミノ-N-(2-(4-(4-クロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドなどの縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩が上記目的に合致する化合物であることが見出された。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】



R¹ は水素、アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アリールアルキル、または置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示す。R² は水素、アルキル、アシル、アリールアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示す。Aは任意の位置に置換基R³ (R³ は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミノを示す。)を有することのできる炭素数1〜4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示す。Yは存在しないか、または酸素原子、硫黄原子、SO、SO₂ もしくはN-R⁴ (R⁴ は水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはアシルを示す。)を示す。Bは任意の位置に置換基R^{3a} (R^{3a}は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミノを示す。)を有することのできる炭素数1〜4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示す。Zは炭素数1〜8個を有するアルキル、炭素数3〜8個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示す。Dは炭素数1〜8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示す。Q-TはCH、CH₂-N、(CH₂)₂-N、CH₂-CHまたはCH=Cを示す。Gは存在しないか、炭素数1〜8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン、カルボニルまたはCH(OH)を示す。ただしQ-TがCH₂-N、(CH₂)₂-Nを示す場合、Gは存在しないか、炭素数1〜8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンまたはカルボニルを示す。Arは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す。〕により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【請求項2】 一般式(1)において、Rは式(1)、

(式中、Rは下記の式(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)および(8)から選ばれる基を示す。

【化2】

(5)、(6)、(7)および(8)の群から選ばれる基を示し、

R¹ は水素、アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アリールアルキル、または置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、

R² は水素、アルキル、アシル、アリールアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、

Aは任意の位置に置換基R³ (R³ は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミノを示す。)を有することのできる炭素数1〜4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、

Yは存在しないか、または酸素原子、硫黄原子、SO、SO₂ もしくはN-R⁴ (R⁴ は水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはアシルを示す。)を示し、

Bは任意の位置に置換基R^{3a} (R^{3a}は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミノを示す。)を有することのできる炭素数1〜4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、

Zは炭素数1〜8個を有するアルキル、炭素数3〜8個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、

Dは炭素数1〜8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、

Q-TはCH、CH₂-N、(CH₂)₂-N、CH₂-CHまたはCH=Cを示し、

Gは存在しないか、炭素数1〜8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン、カルボニルまたはCH(OH)を示し、ただしQ-TがCH₂-Nまたは(CH₂)₂-Nを示す場合、Gは存在しないか、炭素数1〜8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンまたはカルボニルを示し、またRが式(7)または(8)であって、かつR² が水素を示し、なおかつQ-TがCH₂-Nを示す

場合、Gは炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖またはカルボニルを示し、

A rは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す；である請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【請求項3】 一般式(1)において、Rは式(1)、(5)、(6)、(7)および(8)の群から選ばれた基を示し、

R¹は水素またはアルキルを示し、

R²は水素、アルキル、アシル、アリールアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、

Aは任意の位置に置換基R³(R³は水素またはアルキルを示す。)を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、

Yは存在せず、

Bは任意の位置に置換基R^{3a}(R^{3a}は水素またはアルキルを示す。)を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、

Zは炭素数1～8個を有するアルキル、炭素数3～8個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、

Dは炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、

Q-TはCH、CH₂-N、(CH₂)₂-N、CH₂-CHまたはCH=Cを示し、

Gは存在しないか、メチレン、カルボニルまたはCH(OH)を示し、ただしQ-TがCH₂-Nまたは(CH₂)₂-Nを示す場合、Gは存在しないか、メチレンまたはカルボニルを示し、またRが式(7)または(8)であって、かつR²が水素を示し、なおかつQ-TがCH₂-Nを示す場合、Gはメチレンまたはカルボニルを示し、

A rは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す；である請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【請求項4】 一般式(1)において、Rは式(1)、(7)および(8)の群から選ばれた基を示し、

R¹は水素またはアルキルを示し、

R²は水素、アルキル、アリールアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、

Aは任意の位置に置換基R³(R³は水素またはアルキルを示す。)を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、

Yは存在せず、

Bは任意の位置に置換基R^{3a}(R^{3a}は水素またはアルキルを示す。)を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、

Zは炭素数1～8個を有するアルキル、炭素数3～8個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、

Dはエチレンを示し、

Q-TはCH、CH₂-N、(CH₂)₂-N、CH₂-CHまたはCH=Cを示し、

Gは存在しないか、メチレンまたはカルボニルを示し、ただしRが式(7)または(8)であって、かつR²が水素を示し、なおかつQ-TがCH₂-Nを示す場合、

Gはメチレンまたはカルボニルを示し、

A rは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す；である請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【請求項5】 一般式(1)において、Rは式(1)、(7)または(8)を示し、

R¹は水素を示し、

R²はメチルを示し、

Aはエチレンを示し、

Yは存在せず、

Bはエチレンを示し、

Zは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、

Dはエチレンを示し、

Q-TはCH₂-NまたはCH₂-CHを示し、

Gは存在しないか、メチレンまたはカルボニルを示し、

A rは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す；である請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【請求項6】 4-アミノ-N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピバジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミド、

4-アミノ-N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピバジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド、

4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルピバジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド、

N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピバジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド、

N-(2-(4-ベンゾイルピバジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド、および

N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジニン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドから選ばれる請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物またはその医薬上許容しうる塩。

【請求項7】 請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩と医薬上許容しうる添加剤からなる医薬組成物。

【請求項8】 請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる医薬。

【請求項9】 請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる5-H₂受容体拮抗薬。

【請求項10】 請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる血小板凝集抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0000】

【発明の属する技術分野】 本発明は強力な5-H₂受容体拮抗作用を有し、血拴塞症、慢性動脈閉塞症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢循環障害、片頭痛、糖尿病性末梢神経障害、帯状疱疹後神経痛などの疾患の治療薬として有用な新規縮合ヘテロ環化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】セロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン；以下、5-HTと称する)はコラゲン、エピネフリンやアデノシンニリン酸による血小板凝集を著しく増強する。セロトニン2(以下、5-HT₂と称する)受容体は血小板凝集のほか、赤血球変形能、血管収縮、血管透過性の亢進に関与する。慢性動脈閉塞では、5-HT感受性の高い側副血行が発達するため、5-HT₂受容体を抑制すると、全身の血管の拡張よりも障害局所の血管の拡張を起こし末梢循環を改善する。したがって、5-HT₂受容体拮抗薬の探索が行われ、たとえば特公昭63-13427号には血小板凝集阻害作用を有し、血拴症の予防治療に用いられる(3-アミノプロボキン)ピペンジル誘導体が開示されている。また、5-HT₂受容体に対する選択的な塩酸サルボグレートは

片頭痛、糖尿病性末梢神経障害、帯状疱疹後神経痛に有効であることが報告されている。しかし、その血小板凝集抑制作用、血管収縮の抑制作用は必ずしも十分に満足できるものではなく、さらに優れた活性を有する化合物が望まれている。また、特公平7-45496号には不安、うつ病、禁断症候群、認識障害、高血圧症に有効であるアリール(またはヘテロアリール)ピペラジニルアルキルアゾール誘導体が開示されているが、アミド結合を有する化合物は示されていない。特開平7-242629号には5-HT₂受容体拮抗作用を有する置換環状アミン化合物が開示されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、5-H₂受容体拮抗作用を有し、血小板凝集抑制作用のほか、末梢循環改善作用を併せもつ新規化合物を提供することにある。

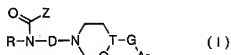
【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは鋭意検討を行った結果、下記一般式(1)により表される新規縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体またはその医薬上許容しうる塩が、強力な5-H₂受容体拮抗作用を有し、血小板凝集抑制作用のほか、末梢循環改善作用を併せ持つことを見出した。したがって、本発明化合物は血拴塞症、慢性動脈閉塞症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢循環障害、片頭痛、糖尿病性末梢神経障害、帯状疱疹後神経痛などの疾患に有用となりうる。すなわち、本発明は、以下の通りである。

1. 一般式(1)

【0005】

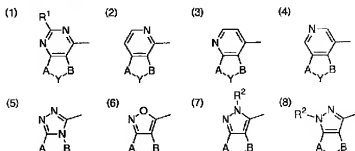
【化3】



(式中、Rは下記の式(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)および(8)から選ばれる基を示す。

【0006】

【化4】



R¹は水素、アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アリールアルキル、または置換基を有してもよいフェニルまたは

ヘテロアリールを示す。R²は水素、アルキル、アシル、アリールアルキルまたは置換基を有してもよいフェ

ニルまたはヘテロアリアルを示す。Aは任意の位置に置換基 R^3 (R^3 は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミノを示す。)を有することのできる炭素数1~4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示す。Yは存在しないか、または酸素原子、硫黄原子、SO、SO₂もしくはN-R⁴ (R^4 は水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはアシルを示す。)を示す。Bは任意の位置に置換基 R^3a (R^3a は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミノを示す。)を有することのできる炭素数1~4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示す。Zは炭素数1~8個を有するアルキル、炭素数3~8個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示す。Dは炭素数1~8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示す。Q-TはCH、CH₂-N、(CH₂)₂-N、CH₂-CHまたはCH=Cを示す。Gは存在しないか、炭素数1~8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖、カルボニルまたはCH(OH)を示す。ただしQ-TがCH₂-N、(CH₂)₂-Nを示す場合、Gは存在しないか、炭素数1~8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖またはカルボニルを示す。またRが式(7)または(8)であって、かつR²が水素を示し、なおかつQ-TがCH₂-Nを示す場合、Gは炭素数1~8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖またはカルボニルを示す。Aは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す。)により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【0007】2. 一般式(I)において、Rは式

(1)、(5)、(6)、(7)および(8)の群から選ばれる基を示し、R¹は水素、アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アリールアルキル、または置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、R²は水素、アルキル、アシル、アリールアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、Aは任意の位置に置換基 R^3 (R^3 は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミノを示す。)を有することのできる炭素数1~4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、Yは存在しないか、または酸素原子、硫黄原子、SO、SO₂もしくはN-R⁴ (R^4 は水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはアシルを示す。)を示し、Bは任意の位置に置換基 R^3a (R^3a は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミノを示す。)を有することのできる炭素数1~4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、Zは炭素数1~8個を有するアルキル、炭素数3~8個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、Dは炭素数1~8個を有

する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、Q-TはCH、CH₂-N、(CH₂)₂-N、CH₂-CHまたはCH=Cを示し、Gは存在しないか、炭素数1~8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖、カルボニルまたはCH(OH)を示し、ただしQ-TがCH₂-Nまたは(CH₂)₂-Nを示す場合、Gは存在しないか、炭素数1~8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖またはカルボニルを示し、またRが式(7)または(8)であって、かつR²が水素を示し、なおかつQ-TがCH₂-Nを示す場合、Gは炭素数1~8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖またはカルボニルを示し、Aは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す；である上記1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【0008】3. 一般式(I)において、Rは式

(1)、(5)、(6)、(7)および(8)の群から選ばれる基を示し、R¹は水素またはアルキルを示し、R²は水素、アルキル、アシル、アリールアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、Aは任意の位置に置換基 R^3 (R^3 は水素またはアルキルを示す。)を有することのできる炭素数1~4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、Yは存在せず、Bは任意の位置に置換基 R^3a (R^3a は水素またはアルキルを示す。)を有することのできる炭素数1~4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、Zは炭素数1~8個を有するアルキル、炭素数3~8個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、Dは炭素数1~8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、Q-TはCH、CH₂-N、(CH₂)₂-N、CH₂-CHまたはCH=Cを示し、Gは存在しないか、メチレン、カルボニルまたはCH(OH)を示し、ただしQ-TがCH₂-Nまたは(CH₂)₂-Nを示す場合、Gは存在しないか、メチレンまたはカルボニルを示し、またRが式(7)または(8)であって、かつR²が水素を示し、なおかつQ-TがCH₂-Nを示す場合、Gはメチレンまたはカルボニルを示し、Aは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す；である上記1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【0009】4. 一般式(I)において、Rは式

(1)、(7)および(8)の群から選ばれる基を示し、R¹は水素またはアルキルを示し、R²は水素、アルキル、アリールアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、Aは任意の位置に置換基 R^3 (R^3 は水素またはアルキルを示す。)を有することのできる炭素数1~4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、Yは存在せず、Bは任意の位置に置換基 R^3a (R^3a は水素またはアルキルを示す)を有することのできる炭素数1~4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、Zは炭素数1~8個を有するアルキル、炭素数3~8個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、Dは炭素数1~8個を有

す。)を有することのできる炭素数1~4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、Zは炭素数1~8個を有するアルキル、炭素数3~8個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、Dはエチレンを示し、Q-TはCH、CH₂-N、(CH₂)₂-N、CH₂-CHまたはCH=Cを示し、Gは存在しないか、メチレンまたはカルボニルを示し、ただしRが式(7)または(8)であって、かつR²が水素を示し、なおかつQ-TがCH₂-Nを示す場合、Gはメチレンまたはカルボニルを示し、Arは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す；である上記1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【0010】5. 一般式(1)において、Rは式(1)、(7)または(8)を示し、R¹は水素を示し、R²はメチルを示し、Aはエチレンを示し、Yは存在せず、Bはエチレンを示し、Zは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、Dはエチレンを示し、Q-TはCH₂-NまたはCH₂-CHを示し、Gは存在しないか、メチレンまたはカルボニルを示し、Arは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す；である上記1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【0011】6. (2) 4-アミノ-N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミド、(51) 4-アミノ-N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド、(65) 4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド、(79) N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド、(80) N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド、および(116) N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドから選ばれる上記1記載の縮合ヘテロ環化合物またはその医薬上許容しうる塩。

【0012】7. 上記1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩と医薬上許容しうる添加剤からなる医薬組成物。

8. 上記1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる医薬。

9. 上記1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる5-HT₂受容体拮抗薬。

10. 上記1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる血小板凝集抑制剤。

【0013】

【発明の実施の形態】上記一般式(1)における各基の具体例は次の通りである。R¹、R²、R³、R^{3a}、R⁴におけるアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクタール、デシル、ヘキサデシル、オクタデシルなどの炭素数1~18のアルキルを示し、炭素数1~4個のアルキルが好ましい。R¹、R²、Zにおける置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールとは、(1)フッ素、塩素、臭素、ヨウ素から選ばれるハロゲン、(2)メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどから選ばれる炭素数1~4のアルキル、(3)メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシなどから選ばれる炭素数1~4のアルキルと酸素原子とから構成されるアルコキシ、(4)フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなどのハロアルキル、(5)ヒドロキシ、(6)アミノ、(7)ジメチルアミノ、ヒエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ等から選ばれる炭素数1~4のアルキルを各々が独立に有するジアルキルアミノ、(8)ニトロなどの置換基を1つ以上有することのできるフェニル、チエニル、フリル、ピリジルなどを指す。R²、R⁴におけるアシルとはホルミル、アセチル、プロピオニル、シクロペンタノイル、シクロヘキサノイル、ベンゾイル、ベンジルカルボニルなどから選ばれる炭素数1~4のアルキル、炭素数3~8のシクロアルキル、R¹における置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールにおいて挙げたような置換基を1つ以上有してもよいフェニル、チエニル、ピリジルなどのアリールもしくはヘテロアリールとカルボニルから構成される基を示す。

【0014】R¹、R²、R⁴におけるアリールアルキルとは炭素数1~4のアルキルとフェニルから構成され、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピルなどを示す。Aにおける任意の位置に置換基R³(R³は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはアルキルアミノを示す。)を有することのできる炭素数1~4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンとは、式CH(R³)、

$\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^3)$ 、
 $\text{CH}(\text{R}^3)\text{CH}_2$ 、
 $\text{CH}(\text{R}^3)\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、
 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^3)\text{CH}_2$ 、
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^3)$ 、
 $\text{CH}(\text{R}^3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、
 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^3)\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^3)\text{CH}_2$ 、
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^3)$ 、
 など表されるアルキレンが挙げられる。 R^3 、 R^3a におけるアルコキシとは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシなどから選ばれる炭素数1～4のアルキルと酸素原子とから構成されるアルコキシをあげることができる。ジアルキルアミノとはジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ等から選ばれる炭素数1～4のアルキルを各々が独立に有するジアルキルアミノをあげることができる。 R^4 におけるアリールとはフェニル、ナフチルを、ヘテロアリールとはチエニル、フリル、ピリジニルなどを挙げることもできる。Bにおける任意の位置に置換基 R^3a (R^3a は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミノを示す。)を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンとは、Aと同様のアルキレンが挙げられる。 R^3a におけるアルキル、アルコキシ、アミノは R^3 と同様のものが挙げられる。

【0015】Zにおける炭素数1～8のアルキルとしてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクタールなどのアルキルを示す。炭素数3～8のシクロアルキルとはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン等を示す。DとGにおける炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン類とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、オクタメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1, 1-ジメチルエチレン、2, 2-ジメチルエチレン、エチルメチレン、ジエチルメチレン、1-エチルエチレン、2-エチルエチレン、1-メチルトリメチレン、1, 1-ジメチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、3-メチルトリメチレン、3, 3-ジメチルトリメチレン、1-エチルトリメチレン、2-エチルトリメチレン、3-エチルトリメチレンなどを示す。Arにおけるアリールとしてはフェニル、ナフチルまたは2-インデンリルなどを示す。ヘテロアリールとはその環内に酸素原子として1～2個の酸素、硫素、窒素を有する5員環もしくは6員環の芳香環を示し、ピリジル、フリル、チエニル、ピリミジニルなどが挙げられる。縮合ヘ

テロアリールとはヘテロアリールとアリールもしくはヘテロアリール同士がお互いの環の一部を共有し縮合した構造を示し、1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル、1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル、インドール-3-イル、1-ベンゾフラン-3-イル、1-ベンゾチオフェン-3-イルなどが挙げられる。また、これらの置換基とは(1) フッ素、塩素、臭素、ヨウ素から選ばれるハロゲン、(2) メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどから選ばれる炭素数1～4のアルキル、(3) メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシなどから選ばれる炭素数1～4のアルキルと酸素原子とから構成されるアルコキシ、(4) フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなどのハロアルキル、(5) ヒドロキシ、(6) アミノ、(7) ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ等から選ばれる炭素数1～4のアルキルを各々が独立に有するジアルキルアミノ、(8) ニトロなどを示し、アリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリール上に1個以上置換されていてもよい。

【0016】Rとしてには式(1)、(5)～(8)が好ましく、特に(7)がよい。 R^1 としては水素またはアルキルが好ましく、特に水素がよい。 R^2 としては水素、アルキルまたはフェニルが好ましく、特にアルキルがよい。 R^3 としては水素またはアルキルが好ましく、特に水素がよい。Aとしては炭素数1～4個の直鎖アルキレン、特にメチレン、エチレン、トリメチレンが好ましい。Yとしては存在しないか、酸素原子が好ましく、特に存在しないのがよい。Bとしてはエチレンが好ましい。Zは炭素数1～4個を有するアルキル、炭素数5～6個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールが好ましく、特に置換基を有してもよいフェニルがよい。Dとしてはエチレンが好ましい。 $\text{Q}-\text{T}$ としては CH_2-C または CH_2-N が好ましい。Gは存在しないか、またはカルボニルが好ましく、特にカルボニルがよい。 $\text{Q}-\text{T}$ とGの組み合わせとしては、 $\text{Q}-\text{T}$ が $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{C}=\text{N}$ として、Gがカルボニルである組み合わせが好ましい。Arは置換基を有してもよいアリールまたはヘテロアリールが好ましく、特にアルキル、アルコキシ、ハロゲンなどの置換基を1個以上有することのできるフェニル、ナフチル、チエニル、ピリジニルがよい。

【0017】一般式(1)の化合物およびその医薬上許容しうる塩としては無機酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など)または有機酸(酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、ペンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、アスコルビン酸など)との酸付加塩が挙げられる。また、化合物の結晶化を目的としてシ

ユウ酸塩とすることもできる。一般式(1)の化合物および水和物あるいはその医薬上許容しうる塩は水和物あるいは溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物(1/2水和物、1/3水和物、1水和物、3/2水和物、2水和物、3水和物など)、溶媒和物もまた本発明に包含される。また一般式(1)の化合物が不斉原子を有する場合には少なくとも2種類の光学異性体が存在する。これらの光学異性体およびそのラセミ体は

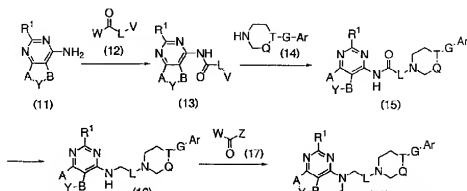
本発明に包含される。一般式(1)に含まれる本発明化合物は次の方法によって合成することができる。反応式において、各記号の定義は特に示さない限り、前記と同義である。

1. Rが式(1)の基である化合物の合成法。

(1)

【0018】

【化5】



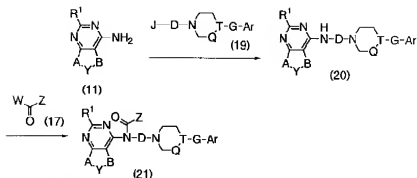
ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー(J. Heterocyclic Chem.)第28巻, 513頁(1991)、およびテトラヘドロン(Tetrahedron)第23巻, 2081頁(1967)に記載の方法に従い、一般式(11)の化合物を得ることができる。一般式(11)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなど)と適当な塩基(炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど)の1%~過飽和水溶液中0℃~室温で一般式(12)の化合物(式中、Lは炭素数1~7個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示す。Vは塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホンオキシ、p-トルエンスルホンオキシなどの脱離基を示す。Wは塩素、臭素、ヨウ素、イミダゾールなどの活性エステルを形成する脱離基を示す。)と0.5~24時間反応させることによって一般式(13)に示した化合物を得ることができる。一般式(13)の化合物と一般式(14)の化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸

化ナトリウム、炭酸ナトリウム、第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1~24時間反応させることにより一般式(15)に示した化合物を得ることができる。一般式(15)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジソプロピルエーテルなど)、適当な還元剤(ボラン、水素化リチウムアルミニウムなど)を用いて-78度から溶媒の還流温度で1~24時間反応することによって一般式(16)の化合物を得ることができる。一般式(16)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式(17)の化合物と反応させることにより、一般式(18)の化合物を得ることができる。

(2)

【0019】

【化6】



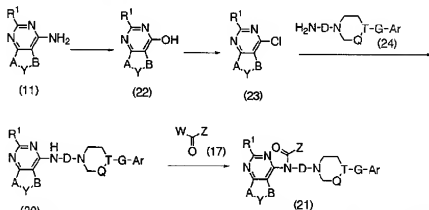
一般式(11)の化合物と一般式(19)の化合物(式中、Jは塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどの脱離基を示す。)とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1〜24時間反応させることにより一般式(20)に示した化合物を得ることができる。一般式(20)の化

合物を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式(17)の化合物と反応させることにより、一般式(21)の化合物を得ることができる。

(3)

【0020】

【化7】



ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー(J. Heterocyclic Chem.)第28巻、513頁(1991)に記載の方法に従い、一般式(11)の化合物から一般式(22)に示した化合物が得られ、一般式(22)の化合物から一般式(23)に示した化合物が得られる。一般式(23)と一般式(24)の化合物との混合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用い

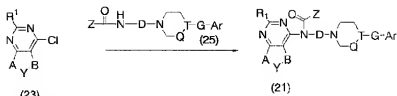
て室温から100℃で1〜24時間反応させることにより一般式(20)に示した化合物を得ることができる。

一般式(20)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式(17)の化合物と反応させることにより、一般式(21)の化合物を得ることができる。

(4)

【0021】

【化8】



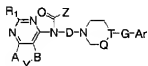
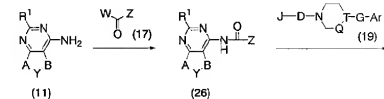
一般式 (23) の化合物と一般式 (25) の化合物とを反応の進行を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジ

ン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて室温から100℃で1〜24時間反応させることにより一般式 (21) に示した化合物を得ることができる。

(5)

【0022】

【化9】



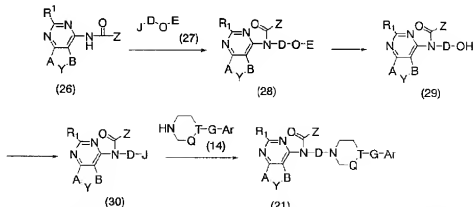
一般式 (11) の化合物と一般式 (17) の化合物とを反応の進行を妨げない溶媒中 (クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基 (トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど) を用いて一般式 (17) の化合物と反応させることにより、一般式 (26) の化合物を得ることができる。一般式 (26) の化合物と一般式 (19) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの

任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて室温から100℃で1〜24時間反応させることにより一般式 (21) に示した化合物を得ることができる。

(6)

【0023】

【化10】



一般式 (26) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジ

ン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて一般式 (27) の化合物 (式中、Eはテトラヒドロピラニルなどの1級アルコールの一般的な保護基を示す。) と反応させることにより、一般式 (28) の化合物を得ることができる。一般

式(28)の化合物を適当な酸(塩酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸など)を用いて脱保護することで一般式(29)の化合物を得ることができる。一般式(29)の化合物を適当なハロゲン化剤(オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、三臭化リン、五臭化リンなど)もしくはスルホン酸ハライド(塩化メタンスルホン、塩化p-トルエンスルホンなど)を用いて反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレンなど)0℃～溶媒の還流温度で1～24時間反応させることで一般式(30)の化合物を得ることができる。一般式(30)の化合物と一般式(14)の化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミ

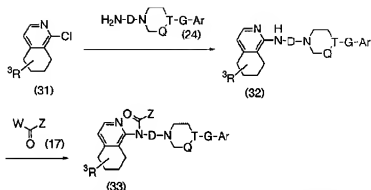
ド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1～24時間反応させることにより一般式(21)に示した化合物を得ることができる。

2. Rが式(2)の基である化合物の合成法。

(1)

【0024】

【化11】



ファーマシューティカル・ブレッティン (Pharmaceutical Bull.) 第2巻, 72頁(1954)に記載の方法に従い、一般式(31)の化合物を得ることができる。一般式(31)の化合物と一般式(24)の化合物とを反応の進行を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1～24時間反応させることにより一般式(32)に示した化合物を得ることができる。一般式(32)の

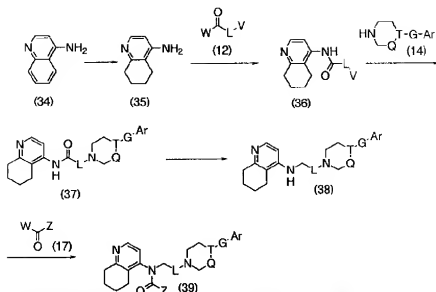
化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)を用いて一般式(17)の化合物と反応させることにより、一般式(33)の化合物を得ることができる。

3. Rが式(3)の基である化合物の合成法。

(1)

【0025】

【化12】



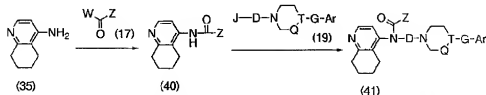
一般式 (34) の化合物を適当な触媒 (ニッケル、ラネーニッケル、パラジウム-炭素、鉄) の存在下、酢酸、メタノール、エタノール、ブタノールなどの反応の進行を妨げない溶媒中で水素添加することによって一般式 (35) の化合物を得ることができる。一般式 (35) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなど) と適当な塩基 (炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど) の 1% 過飽和水溶液中 0℃~室温で一般式 (12) の化合物 (式中、L は炭素数 1~7 個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示す。V は塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどの脱離基を示す。W は塩素、臭素、ヨウ素、イミダゾールなどの活性エステルを形成する脱離基を示す。) と 0.5~2.4 時間反応させることによって一般式 (36) に示した化合物を得ることができる。一般式 (36) の化合物と一般式 (14) の化合物とを反応を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、

炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第 3 級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から 100℃ で 1~2.4 時間反応させることにより一般式 (37) に示した化合物を得ることができる。一般式 (37) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジソプロピルエーテルなど)、適当な還元剤 (ボラン、水素化リチウムアルミニウムなど) を用いて -78℃ から溶媒の凍結温度で 1~2.4 時間反応することによって一般式 (38) の化合物を得ることができる。一般式 (38) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基 (トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど) を用いて一般式 (17) の化合物と反応させることにより、一般式 (39) の化合物を得ることができる。

(2)

【0026】

【化 13】

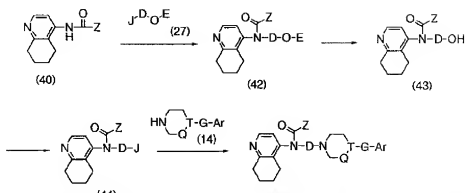


一般式 (35) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基 (トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど) を用いて一般式 (17) の化合物と反応させることにより、一般式 (40) の化合物を得ることができる。一般式 (40) の化合物と一般式 (19) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第 3 級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて室温から 100℃ で 1

一般式 (35) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基 (トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど) を用いて一般式 (17) の化合物と反応させることにより、一般式 (40) の化合物を得ることができる。一般式 (40) の化合物と一般式 (19) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第 3 級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて室温から 100℃ で 1

～24時間反応させることにより一般式(41)に示した化合物を得ることができる。

(3)



一般式(40)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて一般式(27)の化合物(式中、Eはテトラヒドロピランなどの1級アルコールの一般的な保護基を示す。)と反応させることにより、一般式(42)の化合物を得ることができる。一般式(42)の化合物を適当な酸(塩酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸など)を用いて脱保護することで一般式(43)の化合物を得ることができる。一般式(43)の化合物を適当なハロゲン化剤(オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、三臭化リン、五臭化リンなど)もしくはスルホン酸ハライド(塩化メタンスルホン、塩化p-トルエンスルホンなど)を用いて反応の進行

【0027】

【化14】

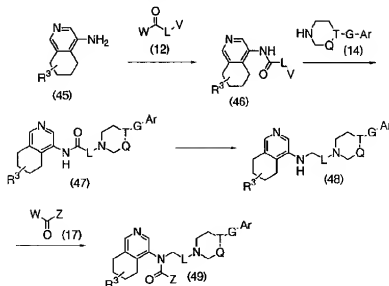
を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレンなど)0℃～溶媒の還流温度で1～24時間反応させることで一般式(44)の化合物を得ることができる。一般式(44)の化合物と一般式(14)の化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1～24時間反応させることにより一般式(41)に示した化合物を得ることができる。

4. Rが式(4)の基である化合物の合成法。

(1)

【0028】

【化15】



ファーマシューティカル・プレッティン (Pharmaceutical Bull.) 第2巻, 72頁(19

54)に記載の方法に従い、一般式(45)の化合物を得ることができる。一般式(45)の化合物を反応の進

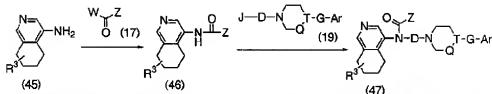
行を妨げない溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなど）と適当な塩基（重曹、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど）の1%～過飽和水溶液中0℃～室温で一般式（12）の化合物（式中、Lは炭素数1～7個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示す。Vは塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどの脱離基を示す。Wは塩素、臭素、ヨウ素、イミダゾールなどの活性エステルを形成する脱離基を示す。）と0.5～2.4時間反応させることによって一般式（46）に示した化合物を得ることができる。一般式（46）の化合物と一般式（14）の化合物とを反応を妨げない溶媒中（ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など）、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1～2.4時間反応させることにより一般

式（47）に示した化合物を得ることができる。一般式（47）の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中（テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなど）、適当な還元剤（ボラン、水素化リチウムアルミニウムなど）を用いて-78℃から溶媒の還流温度で1時間～2.4時間反応することによって一般式（48）の化合物を得ることができる。一般式（48）の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中（クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど）、適当な塩基（トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど）を用いて一般式（17）の化合物と反応させることにより、一般式（49）の化合物を得ることができる。

(2)

【0029】

【化16】



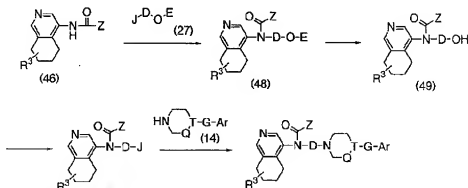
一般式（45）の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中（クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど）、適当な塩基（トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど）を用いて一般式（17）の化合物と反応させることにより、一般式（46）の化合物を得ることができる。一般式（46）の化合物と一般式（19）の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中（ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、アセトニトリル、またはそれらの

任意の混合溶媒など）、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて室温から100℃で1～2.4時間反応させることにより一般式（47）に示した化合物を得ることができる。

(3)

【0030】

【化17】



一般式（46）の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中（ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など）、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジ

ン（ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて一般式（27）の化合物（式中、Eはテトラヒドロピラニルなどの1級アルコールの一般的な保護基を示す。）と反応させることにより、一般式（48）の化合物を得ることができる。一般

式(48)の化合物を適当な酸(塩酸、p-トルエン
 スルホン酸、酢酸など)を用いて脱保護することにより一般式
 (49)の化合物を得ることができる。一般式(49)
 の化合物を適当なハロゲン化剤(オキシ塩化リン、五塩
 化リン、塩化チオニル、三臭化リン、五臭化リンなど)
 もしくはスルホン酸ハライド(塩化メタンスルホン酸、
 塩化p-トルエンスルホン酸など)を用いて反応の進行
 を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二
 塩化エチレンなど)0℃～溶媒の還流温度で1～24時
 間反応させることで一般式(50)の化合物を得ること
 ができる。一般式(50)の化合物と一般式(14)の
 化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミ

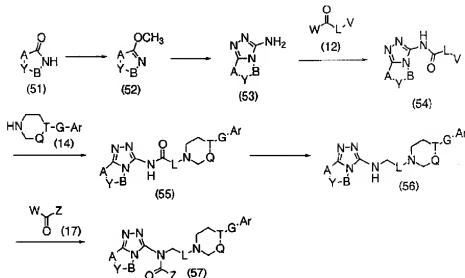
ド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセト
 ニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶
 媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム
 第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメ
 チルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃
 で1～24時間反応させることにより一般式(47)に
 示した化合物を得ることができる。

5. Rが式(5)の基である化合物の合成法。

(1)

【0031】

【化18】



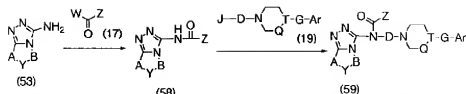
一般式(51)の化合物を適当な溶媒(ベンゼン、トル
 エン、キシレン、またはこれらの任意の混合溶媒)中、
 ジメチル硫酸と溶媒の還流温度で反応させることによ
 り、一般式(52)の化合物が得られる。一般式(5
 2)の化合物を適当な溶媒(メタノール、エタノール、
 ブタノール、イソプロパノールまたはこれらの任意の混
 合溶媒など)中、セミカルバジドの存在下で室温から溶
 媒の還流温度で1～24時間反応させることにより一般
 式(53)の化合物が得られる。一般式(53)の化合
 物を反応の進行を妨げない溶媒(塩化メチレン、クロ
 ホルム、ベンゼン、トルエンなど)と適当な塩基(炭酸
 水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど)
 の1%～過飽和水溶液中0℃～室温で一般式(12)
 の化合物(式中、Lは炭素数1～7個を有する直鎖または
 分枝鎖状アルキレン鎖を示す。Vは塩素、臭素、ヨウ
 素、メタンスルホン酸オキシ、p-トルエンスルホン
 酸オキシなどの脱離基を示す。Wは塩素、臭素、ヨウ素、
 イミダゾールなどの活性エステルを形成する脱離基を示
 す。)と0.5～24時間反応させることにより一般
 式(54)に示した化合物を得ることができる。一般式
 (54)の化合物と一般式(14)の化合物とを反応を
 妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメ

チル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、ト
 ルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カ
 リウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシ
 ド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピ
 リジン等の塩基を用いて室温から100℃で1～24時間
 反応させることにより一般式(55)に示した化合物を
 得ることができる。一般式(55)の化合物を反応の進
 行を妨げない溶媒中(テトラヒドロフラン、ジエチルエ
 ーテル、ジイソプロピルエーテルなど)、適当な還元剤
 (ボラン、水素化リチウムアルミニウムなど)を用いて
 -78℃から溶媒の還流温度で1～24時間反応すること
 によって一般式(56)の化合物を得ることができる。
 一般式(56)の化合物を反応の進行を妨げない溶
 媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレ
 ン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリ
 ルなど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水
 素化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般
 式(17)の化合物と反応させることにより、一般式(5
 7)の化合物を得ることができる。

(2)

【0032】

【化19】



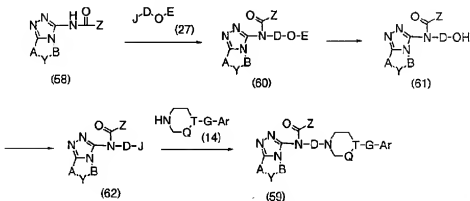
一般式 (53) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基 (トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど) を用いて一般式 (17) の化合物と反応させることにより、一般式 (58) の化合物を得ることができる。一般式 (58) の化合物と一般式 (19) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの

任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて室温から100℃で1~24時間反応させることにより一般式 (59) に示した化合物を得ることができる。

(3)

【0033】

【化20】



一般式 (58) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて一般式 (27) の化合物 (式中、Eはテトラヒドロピラニルなどの1級アルコールの一般的な保護基を示す。) と反応させることにより、一般式 (60) の化合物を得ることができる。一般式 (60) の化合物を適当な酸 (塩酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸など) を用いて脱保護することで一般式 (61) の化合物を得ることができる。一般式 (61) の化合物を適当なハロゲン化剤 (オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、三臭化リン、五臭化リンなど) もしくはスルホン酸ハライド (塩化メタンスルホン酸、塩化p-トルエンスルホン酸など) を用いて反応の進行

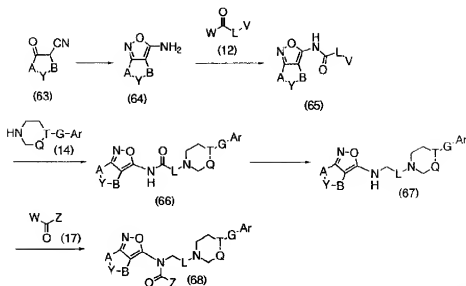
を妨げない溶媒中 (クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレンなど) 0℃~溶媒の還流温度で1~24時間反応させることで一般式 (62) の化合物を得ることができる。一般式 (62) の化合物と一般式 (14) の化合物とを反応を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1~24時間反応させることにより一般式 (59) に示した化合物を得ることができる。

6. Rが式 (6) の基である化合物の合成法。

(1)

【0034】

【化21】



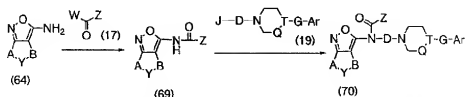
一般式 (63) の化合物を水酸化ナトリウム水溶液中、塩酸ヒドロキシルアミンと室温で1~24時間反応することによって一般式 (64) に示した化合物を得ることができる。一般式 (64) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなど) と適当な塩基 (炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど) の1%~過飽和水溶液中0℃~室温で一般式 (12) の化合物 (式中、Lは炭素数1~7個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示す。Vは塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トールエンスルホニルオキシなどの脱離基を示す。Wは塩素、臭素、ヨウ素、イミダゾールなどの活性エステルを形成する脱離基を示す。) と0.5~24時間反応させることによって一般式 (65) に示した化合物を得ることができる。一般式 (65) の化合物と一般式 (14) の化合物とを反応を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピ

リジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1~24時間反応させることにより一般式 (66) に示した化合物を得ることができる。一般式 (66) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなど)、適当な還元剤 (ボラン、水素化リチウムアルミニウムなど) を用いて-78℃から溶媒の還流温度で1~24時間反応することによって一般式 (67) の化合物を得ることができる。一般式 (67) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基 (トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど) を用いて一般式 (17) の化合物と反応させることにより、一般式 (68) の化合物を得ることができる。

(2)

【0035】

【化22】



一般式 (64) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基 (トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど) を用いて一般式 (17) の化合物と反応させることにより、一般式 (69) の化合物を得ることができる。一般式 (69) の化

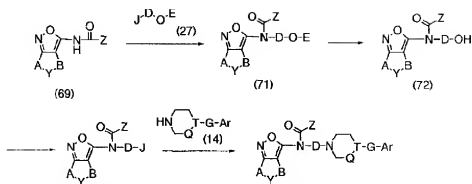
合物と一般式 (19) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて室温から100℃で1

～24時間反応させることにより一般式(70)に示した化合物を得ることができる。

【0036】

【化23】

(3)



一般式(69)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて一般式(27)の化合物(式中、Eはテトラヒドロピラニルなどの1級アルコールの一般的な保護基を示す。)と反応させることにより、一般式(71)の化合物を得ることができる。一般式(71)の化合物を適当な酸(塩酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸など)を用いて脱保護することで一般式(72)の化合物を得ることができる。一般式(72)の化合物を適当なハロゲン化剤(オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、三臭化リン、五臭化リンなど)もしくはスルホン酸ハライド(塩化メタンスルホン、塩化p-トルエンスルホンなど)を用いて反応の進行

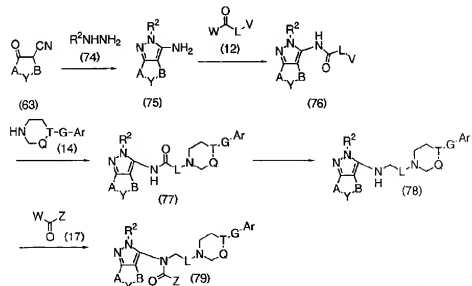
を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレンなど)0℃～溶媒の還流温度で1～24時間反応させることで一般式(73)の化合物を得ることができる。一般式(73)の化合物と一般式(14)の化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1～24時間反応させることにより一般式(70)に示した化合物を得ることができる。

7. Rが式(7)の基である化合物の合成法。

(1)

【0037】

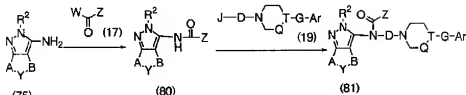
【化24】



一般式(63)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパ

ノール、ブタノール、第3級ブチルアルコールなど)、一般式(74)の化合物と室温～溶媒の還流温度で1～

24時間反応することによって一般式(75)に示した化合物を得ることができる。一般式(75)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなど)と適当な塩基(炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど)の1%~過飽和水溶液中0℃~室温で一般式(12)の化合物(式中、Lは炭素数1~7個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示す。Wは塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどの脱離基を示す。Wは塩素、臭素、ヨウ素、イミダゾールなどの活性エステルを形成する脱離基を示す。)と、0.5~24時間反応させることによって一般式(76)に示した化合物を得ることができる。一般式(76)の化合物と一般式(14)の化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等



一般式(75)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式(17)の化合物と反応させることにより、一般式(80)の化合物を得ることができる。一般式(80)の化合物と一般式(19)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの

の塩基を用いて室温から100℃で1~24時間反応させることにより一般式(77)に示した化合物を得ることができる。一般式(77)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなど)、適当な還元剤(ボラン、水素化リチウムアルミニウムなど)を用いて-78℃から溶媒の還流温度で1~24時間反応することによって一般式(78)の化合物を得ることができる。一般式(78)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式(17)の化合物と反応させることにより、一般式(79)の化合物を得ることができる。

(2)

【0038】

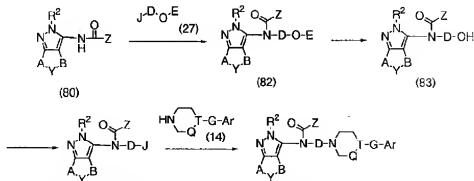
【化25】

任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて室温から100℃で1~24時間反応させることにより一般式(81)に示した化合物を得ることができる。

(3)

【0039】

【化26】



一般式(80)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カ

リ(84)第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて一般式(27)の化合物(式中、Eはテトラヒドロピランなどの1級アルコール

ルの一般的な保護基を示す。)と反応させることにより、一般式(82)の化合物を得ることができる。一般式(82)の化合物を適当な酸(塩酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸など)を用いて脱保護することで一般式(83)の化合物を得ることができる。一般式(83)の化合物を適当なハロゲン化剤(オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、三臭化リン、五臭化リンなど)もしくはスルホン酸ハライド(塩化メタンスルホン、塩化p-トルエンスルホンなど)を用いて反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレンなど)0℃～溶媒の還流温度で1～24時間反応させることで一般式(84)の化合物を得ることができる。一般式(84)の化合物と一般式(14)の

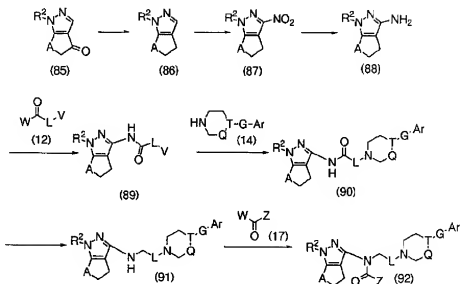
化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1～24時間反応させることにより一般式(81)に示した化合物を得ることができる。

8. R式(8)の基である化合物の合成法。

(1)

【0040】

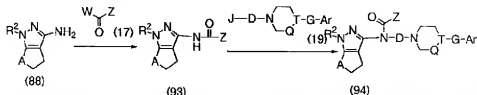
【化27】



ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー(J. Heterocyclic Chem.)第19巻、1355頁(1982)記載の方法に従って得られる一般式(85)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒(メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、またはその任意の混合溶媒など)中、ヒドラジンおよび塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)の存在下で1～24時間加熱することによって一般式(86)の化合物を得ることができる。一般式(86)の化合物を混酸(硫酸および硝酸の任意の混合物)と氷冷下～室温で反応させることで一般式(87)の化合物を得ることができる。一般式(87)の化合物を塩酸もしくは酢酸の存在下、鉄粉を加えて室温～溶媒の還流温度で1～24時間反応させることにより一般式(88)の化合物を得ることができる。一般式(88)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなど)と適当な塩基(炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど)の1%～過飽和水溶液中0℃～室温で一般式(12)の化合物(式

中、Lは炭素数1～7個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示す。Vは塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホン酸オキシ、p-トルエンスルホン酸オキシなどの脱離基を示す。Wは塩素、臭素、ヨウ素、イミダゾールなどの活性エステルを形成する脱離基を示す。)と0.5～24時間反応させることにより一般式(89)に示した化合物を得ることができる。一般式(89)の化合物と一般式(14)の化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1～24時間反応させることにより一般式(90)に示した化合物を得ることができる。一般式(90)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなど)、適当な還元剤(ボラン、水素化リチウムアルミニウムなど)を用いて-78℃から溶媒の還流温度で1～24時間反応することによって一般

式(91)の化合物を得ることができる。一般式(91)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式(17)の化合物



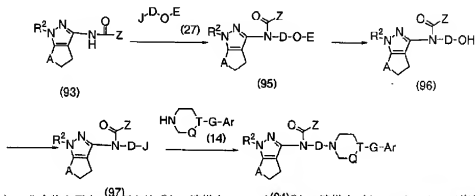
一般式(88)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式(17)の化合物と反応させることにより、一般式(93)の化合物を得ることができる。一般式(93)の化合物と一般式(19)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの

と反応させることにより、一般式(92)の化合物を得ることができる。

(2)
【0041】
【化28】

任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて室温から100℃で1~24時間反応させることにより一般式(94)に示した化合物を得ることができる。

(3)
【0042】
【化29】



一般式(93)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて一般式(27)の化合物(式中、Eはテトラヒドロピラニルなどの1級アルコールの一般的な保護基を示す。)と反応させることにより、一般式(95)の化合物を得ることができる。一般式(95)の化合物を適当な酸(塩酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸など)を用いて脱保護することにより一般式(96)の化合物を得ることができる。一般式(96)の化合物を適当なハロゲン化剤(オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、三臭化リン、五臭化リンなど)もしくはスルホン酸ハライド(塩化メタンスルホン酸、塩化p-トルエンスルホン酸など)を用いて反応の進行

を(94)に示した溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレンなど)0℃~溶媒の還流温度で1~24時間反応させることで一般式(97)の化合物を得ることができる。一般式(97)の化合物と一般式(14)の化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1~24時間反応させることにより一般式(94)に示した化合物を得ることができる。

【0043】このようにして得られる本発明化合物は再結晶法、カラムクロマト法などの常法により単離精製することができる。得られる生成物がラセミ体であるときは、たとえば光学活性な酸との塩の分別再結晶により、もしくは光学活性な担体を充填したカラムを通すことに

より、所望の光学活性体に分割することができる。個々のジステレオマーは分別結晶化、クロマトグラフィーなどの手段によって分離することができる。これらは光学活性な原料化合物などを用いることによって得られる。また、立体異性体は再結晶法、カラムクロマト法などにより単離することができる。

【0044】本発明の縮合ペトロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩を医薬として用いる場合、本発明化合物を製剤上許容しうる担体（賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤など）と混合して得られる医薬組成物あるいは製剤（錠剤、ピル剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤、注射剤、点滴剤あるいは栓剤など）の形態で経口的または非経口的に投与することができる。医薬組成物は通常の方法にしたがって製剤化することができる。本明細書において、非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法などを含むものである。注射用調剤、たとえば無菌注射用水性懸濁液あるいは油性懸濁液は、適当な分散化剤または乳化剤および懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調製することができる。その無菌注射用調剤は、また、たとえば水溶液などの非毒性の非経口投与することのできる希釈剤あるいは溶液中の無菌の注射のできる溶液または懸濁液であってもよい。使用することのできるベヒクルあるいは溶剤として許されるものとしては、水、リンゲル液、等張食塩液などがあげられる。さらに、通常溶剤または懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油も用いることができる。このためには、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、天然あるいは合成あるいは半合成の脂肪性油または脂肪酸、そして天然あるいは合成あるいは半合成のモノあるいはジあるいはトリグリセリド類も包含される。直腸投与用の坐剤は、その薬物と適当な非刺激性の補形剤、たとえば、コバパーやポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが、腸管の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなどと混合して製造することができる。経口投与用の固形投与剤としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤などの上記したものがあげられる。そのような剤型においては、活性成分化合物は少なくとも一つの新添加物、たとえばβ-糖、乳糖、セルロース糖、マニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成または半合成のポリマー類またはグリセリド類と混合することができる。そのような剤型物は、また、通常の如く、さらなる添加物を含むことができ、たとえば不活性希釈剤、マグネシウムステアレートなどの滑沢剤、パラベン類、ソルビン類などの保存剤、アスコルビン酸、α-トコフェロール、システ

インなどの抗酸化剤、崩壊剤、結合剤、増粘剤、緩衝剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パーフェューム剤などがあげられる。錠剤およびピル剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。経口投与用の液剤は、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などがあげられ、それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、たとえば水を含んでいてもよい。

【0045】一般式（1）の化合物、光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は強力な5-HT₂受容体拮抗作用を有し、血小板凝集抑制作用のほか抹消循環改善作用を併せ持つ。従って、本発明化合物は血栓塞栓症、慢性動脈閉塞症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢循環障害、片頭痛、糖尿病性末梢神経障害、帯状疱疹後神経痛などの疾患の治療薬として有効である。投与量は年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組合せ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。本発明化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は、低毒性で安全に使用することができ、その1日の投与量は、患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路などによって異なるが、たとえば非経口的には皮下、静脈内、筋肉内または直腸内に、約0.01～50mg/人/日、好ましくは0.01～20mg/人/日投与され、また経口的には約0.01～150mg/人/日、好ましくは0.1～100mg/人/日投与されることが望ましい。

【0046】

【実施例】以下、本発明を原料合成例、実施例、製剤処方例および実験例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

原料合成例1

2-シアノシクロヘキサノン8.0gをホルムアミド100ml中に溶解させ、160℃で加熱した。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液中に注ぎ込んだ。クロロホルムで3回抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。有機層を濾過し、溶媒を減圧留去した。析出した結晶を濾取し、イソプロピルアルコールで洗浄し、4-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロロキナゾリン5.1gを得た。融点216～220℃

【0047】原料合成例2

4-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロロキナゾリン10gを35%塩酸200mlに溶解させ、24時間加熱還流した。反応終了後、反応液に炭酸カリウムを加えてアルカリ性とし、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。有機層を濾過し、溶媒を減圧留去した。析出した結晶を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄し、4-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロロキナゾリン8.5gを得た。融点164

－165℃

原料合成例3

4－ヒドロキシ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキナゾリン8. 0 gをオキシ塩化リン50 mlに溶解させ、3時間加熱還流した。反応終了後、反応液を氷水中にあげ、炭酸カリウムを加えてアルカリ性とした。クロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。有機層を濾過し、溶媒を減圧留去した。析出した結晶を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄し、4－クロロ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキナゾリン6. 6 gを得た。融点78－80℃

原料合成例4

4－アミノ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキナゾリン7. 0 gをクロホルム100 mlと炭酸カリウム水溶液100 mlに溶解し、氷冷下激しく攪拌しながらクロロアセチルクロリド3. 2 mlを滴下した。次いで有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去した。析出した結晶を濾取し、N－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロキナゾリン－4－イル)－2－クロロアセタミド8. 2 gを得た。融点220℃

【0048】原料合成例5

N－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロキナゾリン－4－イル)－2－クロロアセタミド3. 4 gとN－(4－クロロフェニル)ピペラジン塩酸塩3. 5 gとをジメチルホルムアミド30 ml中、炭酸カリウム4 gとヨウ化カリウム1 gを加え室温で24時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣に水を加え、クロホルムで抽出した。抽出液中に硫酸マグネシウムを加えて溶媒を乾燥させ濾過し、さらに減圧で留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、N－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロキナゾリン－4－イル)－2－(4－(4－クロロフェニル)ピペラジン－1－イル)アセトアミド2. 6 gを得た。水素化リチウムアルミニウム1. 3 gをテトラヒドロフラン50 mlに懸濁させ、0℃でこの化合物2. 6 gを加えた。さらに室温で30分間攪拌し、0℃に冷却した。反応液にゆっくりと酢酸エチルを滴下し、さらに水を滴下した。生じた水酸化したリチウムをセライト濾過し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をイソプロピルアルコールで再結晶することにより、4－(2－(4－(4－クロロフェニル)ピペラジン－1－イル)エチル)アミノ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキナゾリン1. 7 gを得た。融点121－123℃

原料合成例6

N－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロキナゾリン－4－イル)－2－クロロアセタミド2. 0 gとN－(4－フルオロフェニル)ピペラジン1. 9 gとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロキナゾリン－4－イル)－2－(4－(4－フルオロフェニル)ピペラジン－1－イル)アセ

トアミド2. 0 gを得た。さらにこの化合物1. 7 gを原料合成例5と同様の操作で反応させ、4－(2－(4－(4－フルオロフェニル)ピペラジン－1－イル)エチル)アミノ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキナゾリン1. 5 gを得た。融点114－115℃

【0049】原料合成例7

N－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロキナゾリン－4－イル)－2－クロロアセタミドとN－(4－プロモフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロキナゾリン－4－イル)－2－(4－(4－プロモフェニル)ピペラジン－1－イル)アセトアミドを得る。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4－(2－(4－(4－プロモフェニル)ピペラジン－1－イル)エチル)アミノ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキナゾリンを得る。

原料合成例8

N－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロキナゾリン－4－イル)－2－クロロアセタミド1. 0 gとN－(4－メチルフェニル)ピペラジン0. 8 gとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロキナゾリン－4－イル)－2－(4－(4－メチルフェニル)ピペラジン－1－イル)アセトアミド1. 3 gを得た。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4－(2－(4－(4－メチルフェニル)ピペラジン－1－イル)エチル)アミノ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキナゾリン0. 4 gを得た。

¹H-NMR (CF₃COOH) δ: 1. 94－2. 12 (4H, m), 2. 47 (3H, s), 2. 50－2. 59 (2H, m), 2. 85－2. 96 (2H, m), 3. 88－3. 98 (2H, m), 4. 06－4. 91 (10H, m), 7. 45－7. 52 (4H, m), 8. 66 (1H, s)

【0050】原料合成例9

N－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロキナゾリン－4－イル)－2－クロロアセタミド1. 0 gとN－(4－メトキシフェニル)ピペラジン0. 9 gとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロキナゾリン－4－イル)－2－(4－(4－メトキシフェニル)ピペラジン－1－イル)アセトアミド0. 9 gを得た。さらにこの化合物0. 9 gを原料合成例5と同様の操作で反応させ、4－(2－(4－(4－メトキシフェニル)ピペラジン－1－イル)エチル)アミノ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキナゾリン0. 4 gを得た。融点112－113℃

原料合成例10

N－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロキナゾリン－4－イル)－2－クロロアセタミド1. 0 gとN－(3－クロロフェニル)ピペラジン1. 0 gとを原料合成例

5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド1.0 gを得た。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン0.3 gを得た。融点97-99℃

原料合成例11

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド1.5 gと1-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン1.2 gとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド1.3 gを得た。さらにこの化合物1.3 gを原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン0.6 gを得た。融点109-111℃

【0051】原料合成例12

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミドと1-(4-ジメチルアミノフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(4-ジメチルアミノフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミドを得る。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(4-ジメチルアミノフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

原料合成例13

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミドと1-(3, 4-ジフルオロフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(3, 4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミドを得る。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(3, 4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

原料合成例14

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミドと1-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミドを得る。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

ドを得る。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

【0052】原料合成例15

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド3.0 gと4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジン3.2 gとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド2.0 gを得た。さらにこの化合物2.0 gを原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン1.0 gを得た。融点106-107℃

原料合成例16

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド1.5 gと4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル)ピペリジン1.5 gとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド1.2 gを得た。さらにこの化合物1.2 gを原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン0.6 gを得た。

¹H-NMR (CF₃COOH) δ: 1.95-2.34 (6H, m), 2.46 (3H, s), 2.39-2.64 (4H, m), 2.82-2.96 (2H, m), 3.10-3.27 (1H, m), 3.28-3.44 (2H, m), 3.64-3.77 (2H, m), 4.03-4.18 (2H, m), 4.22-4.38 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=9 Hz), 7.34 (1H, s), 7.36 (1H, d, J=9 Hz), 7.43 (1H, s), 8.66 (1H, s)

【0053】原料合成例17

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミドと4-フェニルピペリジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アセトアミドを得る。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを得る。

原料合成例 18

N- (5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -2-クロロアセタミドと1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-フェニルピリジンとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N- (5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -2- (4- (1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-フェニルピリジン-1-イル) アセタミド) を得る。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4- (2- (1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-フェニルピリジン-1-イル) エチル) アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを得る。

原料合成例 19

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン1.0 gとトリエチルアミン1.4 mlをクロロホルムに溶解させ、氷冷下4-ニトロベンゾイルクロリド1.3 gを加えた。室温で3時間攪拌し、さらに4-ニトロベンゾイルクロリド1.3 gを加え一時間還流した。反応液を氷冷下炭酸カリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N- (5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -4-ニトロベンズアミド0.5 gを得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.66-2.05 (4H, m), 2.52-3.04 (4H, m), 7.93-8.92 (6H, m)

【0054】原料合成例 20

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン1.0 gとベンゾイルクロリド0.95 gを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N- (5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) ベンズアミド1.1 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.71-2.00 (4H, m), 2.67 (2H, t, J=7Hz), 2.93 (2H, t, J=7Hz), 7.43-7.65 (3H, m), 7.92 (2H, d, J=8Hz), 8.59 (1H, s), 8.69 (1H, s)

原料合成例 21

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンと4-クロロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N- (5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -4-クロロベンズアミドを得る。

原料合成例 22

ナトリウムメトキシド30 gをメタノール500 mlに溶解し、アセタミジン塩酸塩51 gを加えた。析出した結晶を濾去し、濾液を減圧で留去した。残渣に2-シアノシクロヘキサノン50 gとn-ブタノール500 mlを加え、加熱還流した。反応終了後、溶媒を減圧で留

去し、炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、4-アミノ-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン12 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.76-1.92 (4H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 2.45 (3H, m), 2.64-2.74 (2H, m), 4.9-5.1 (2H, brs)

【0055】原料合成例 23

4-アミノ-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン4 gとクロロアセチルクロリド3.9 mlを用いて原料合成例4と同様の操作でN- (2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -2-クロロアセタミド4.2 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.77-1.96 (4H, m), 2.56 (2H, t, J=6Hz), 2.60 (3H, s), 2.85 (2H, t, J=6Hz), 4.49 (2H, s), 8.14-8.26 (1H, brs)

原料合成例 24

N- (2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -2-クロロアセタミドと1- (4-フルオロフェニル) ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、4- (2- (4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを得る。

原料合成例 25

4-アミノ-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンと4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N- (2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。

原料合成例 26

ベンズアミジン塩酸塩85 gと2-シアノシクロヘキサノン50 gを原料合成例22と同様の操作で反応させ、4-アミノ-2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン14 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.80-1.94 (4H, m), 2.32-2.44 (2H, m), 2.74-2.86 (2H, m), 4.78-5.0 (2H, brs), 7.35-7.48 (3H, m), 8.23-8.35 (2H, m)

【0056】原料合成例 27

4-アミノ-2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン4 gとクロロアセチルクロリド2.8 mlを用いて原料合成例4と同様の操作で反応させ、N- (2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -2-クロロアセタミド4.3 g

を得た。融点 277-279℃/分解

原料合成例 28

N-(2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセタミド 1.0 g と 1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン 0.8 g を原料合成例 5 と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン 0.84 g を得た。融点 151-152℃

原料合成例 29

4-アミノ-2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンと 4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、N-(2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

原料合成例 30

1-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリンと 1-(2-アミノエチル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジンをジメチルホルムアミドに溶解させ、炭酸カリウムを加えて 70℃で加熱攪拌する。反応終了後、溶媒を減圧留去し、炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリンを得る。

【0057】原料合成例 31

1-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリンと 1-(2-アミノエチル)-4-ベンゾイルピペラジンを原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、1-(2-(4-ベンゾイルピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリンを得る。

原料合成例 32

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンとクロロアセチルクロリドを原料合成例 4 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル)-2-クロロアセタミドを得る。

原料合成例 33

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル)-2-クロロアセタミドと 1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを原料合成例 5 と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを得る。

原料合成例 34

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンと 4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例 19 と同

様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

原料合成例 35

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリンとクロロアセチルクロリドを原料合成例 4 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)-2-クロロアセタミドを得る。

原料合成例 36

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)-2-クロロアセタミドと 1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを原料合成例 5 と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリンを得る。

原料合成例 37

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリンと 4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

【0058】原料合成例 38

2-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロビリジンとセミカルバジドをエタノール中還流する。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧で留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、3-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ビリジンを得る。

原料合成例 39

3-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ビリジンとクロロアセチルクロリドを原料合成例 4 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ビリジン-3-イル)-2-クロロアセタミドを得る。

原料合成例 40

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ビリジン-3-イル)-2-クロロアセタミドと 1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを原料合成例 5 と同様の操作で反応させ、3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ビリジンを得る。

原料合成例 41

3-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ビリジンと 4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-

1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。

【0059】原料合成例42

2-シアノシクロヘキサノン10gと水酸化ナトリウム9.8gを水200mlに溶解させ、室温でヒドロキシルアミン塩酸塩11.3gを加え、攪拌した。反応終了後、反応液をクロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。有機層を濾過し、溶媒を減圧留去した。析出した結晶を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄し、3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール9.0gを得た。融点112-114℃

原料合成例43

3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール4.0gとクロロアセチルクロリド4.8mlを原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール-3-イル) -2-クロロアセタミド5.1gを得た。融点121-122℃

原料合成例44

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール-3-イル) -2-クロロアセタミドと1-(4-フルオロフェニル) ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジーン-1-イル) エチル) アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾールを得る。

原料合成例45

3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾールと4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例1と同様の操作で反応させ、N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。

【0060】原料合成例46

3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾールとベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

原料合成例47

1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-4-オン1gをエチレンジグリコールに溶解させ、室温でヒドラジン1水和物1.66gと水酸化カリウム2.2gを加え、180℃で2時間加熱した。反応終了後、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾールを定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.63-1.75 (2H, m), 1.75-1.86 (2H, m), 2.45-2.57 (4H, m), 3.71 (3H, s), 7.21 (1H, s)

原料合成例48

1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾールを水-メタノールに溶解し、氷冷下で硫酸、続いて硝酸を滴下する。反応終了後、反応液を氷水にあげ炭酸カリウムを加えてクロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-メチル-3-ニトロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾールを得る。

原料合成例49

1-メチル-3-ニトロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾールを3.5%塩酸-メタノールに溶解し、氷冷下で鉄粉を加える。反応終了後、反応液を氷水にあげ炭酸カリウムを加えてクロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-アミノ-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾールを得る。

【0061】原料合成例50

3-アミノ-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾールとクロロアセチルクロリドを原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-(1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル) -2-クロロアセタミドを得る。

原料合成例51

N-(1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル) -2-クロロアセタミドと1-(4-フルオロフェニル) ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジーン-1-イル) エチル) アミノ)-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾールを得る。

原料合成例52

3-アミノ-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾールと4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。

原料合成例53

1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-4-オンを原料合成例47と同様の操作で反応させ、1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾールを得る。

【0062】原料合成例54

1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-

ーインダゾールを原料合成例48と同様の操作で反応させ、1-フェニル-3-ニトロ-4, 5, 6, 7-テトラハイドロインダゾールを得る。

原料合成例55

1-フェニル-3-ニトロ-4, 5, 6, 7-テトラハイドロインダゾールを原料合成例49と同様の操作で反応させ、3-アミノ-1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾールを得る。

原料合成例56

3-アミノ-1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾールとクロロアセチルクロリドを原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-(1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドを得る。

原料合成例57

N-(1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾールを得る。

原料合成例58

3-アミノ-1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾールと4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

【0063】原料合成例59

3-アミノ-1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾールとベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

原料合成例60

N-(1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-フェニルピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-(2-(4-フェニルピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾールを得る。

原料合成例61

N-(1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-クロロフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾールを得る。

【0064】原料合成例62

N-(1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-メチルフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-(2-(4-(4-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾールを得る。

原料合成例63

N-(1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-メトキシフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-(2-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾールを得る。

原料合成例64

2-シアロシクロヘキサノ-40gをエタノールに溶解し、メチルヒドラジン15mlを室温で加え、加熱還流した。反応終了後、溶媒を減圧で留去し、炭酸カリウム水溶液を加え、クロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去し、残液にイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾール25gを得た。融点53-56℃

原料合成例65

3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール5.5gとクロロアセチルクロリド3.2mlを原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミド4.5gを得た。融点152-153℃

【0065】原料合成例66

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミド4.5gと1-(4-クロロフェニル)ピペラジン4.6gを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール5.7gを得た。融点88-90℃

原料合成例67

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールを得る。

原料合成例68

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-プロモフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-プロモフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールを得る。

原料合成例69

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-メチルフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールを得る。

【0066】原料合成例70

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-メトキシフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールを得る。

原料合成例71

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(3-クロロフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールを得る。

原料合成例72

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(2-クロロフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールを得る。

原料合成例73

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-フェニルピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-フェニルピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールを得る。

【0067】原料合成例74

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジ

ンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールを得る。

原料合成例75

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-ジメチルアミノフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-ジメチルアミノフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールを得る。

原料合成例76

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(3, 4-ジフルオロフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(3, 4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールを得る。

原料合成例77

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールを得る。

原料合成例78

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを得る。

【0068】原料合成例79

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを得る。

原料合成例80

3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール4.5 gと4-ニトロベンゾ

イルクロリド 5.6 g を原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、N- (2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミド 5.8 g を得た。融点 250-251°C
原料合成例 81

3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール 2.3 g とベンゾイルクロリド 2.1 g を原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、N- (2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミド 1.9 g を得た。融点 184-185°C

原料合成例 82

3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾールと 2-ピリジンカルボニルクロリドを原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、N- (2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル) -2-ピリジンカルボキサミドを得る。

原料合成例 83

3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾールと 4-クロロベンゾイルクロリドを原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、N- (2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル) -4-クロロベンズアミドを得る。

【0069】原料合成例 84

3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾールと 4-メトキシベンゾイルクロリドを原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、N- (2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル) -4-メトキシベンズアミドを得る。

原料合成例 85

3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾールと 3-ピリジンカルボニルクロリドを原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、N- (2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル) -3-ピリジンカルボキサミドを得る。

原料合成例 86

3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾールと 4-フルオロベンゾイルクロリドを原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、N- (2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル) -4-フルオロベンズアミドを得る。

原料合成例 87

2-シアノシクロヘキサノン 40 g とフェニルヒドラジン 15 ml を原料合成例 64 と同様の操作で反応させ、3-アミノ-2-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハ

イドロ-2H-インダゾール 25 g を得た。融点 143-144°C

原料合成例 88

3-アミノ-2-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール 5.5 g とクロロアセチルクロリド 3.2 ml を原料合成例 4 と同様の操作で反応させ、N- (2-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル) -2-クロロアセタミド 4.5 g を得た。融点 161-162°C

【0070】原料合成例 89

N- (2-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル) -2-クロロアセタミド 4.5 g と 1- (4-フルオロフェニル) ピペラジン 4.6 g を原料合成例 5 と同様の操作で反応させ、3- (2- (4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ-2-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール 5.7 g を得た。融点 124-125°C

原料合成例 90

3-アミノ-2-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールと 4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、N- (2-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。

原料合成例 91

2-シアノシクロヘキサノン 11 g とヒドラジン 1 水和物 3.2 g をエタノール 100 ml に溶解させ、1 時間加熱還流させた。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール 7.6 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.67-1.82 (4H, m), 2.24-2.38 (4H, m), 2.48-2.58 (2H, m), 2.62 (3H, s), 5.00-5.30 (3H, brs)

原料合成例 92

3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール 70 g を二塩化エチレン 700 ml に溶解させ、室温で第3級ブチルカルボニル無水物 65.4 g を加えた。反応終了後、溶媒を減圧留去して得られた残渣にイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、3-アミノ-2-第3級ブチルカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール 40 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.60-1.80 (4H, m), 1.64 (9H, s), 2.22-2.30 (2H, m), 2.56-2.63 (2H, m), 4.98-5.10 (2H, brs)

【0071】原料合成例 93

3-アミノ-2-第3級ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾールと4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様に反応させて、N-(2-第3級ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

原料合成例94

3-シアノピラン-4-オンとメチルヒドラジンを原料合成例64と同様の操作で反応させ、3-アミノ-2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ〔4, 3-c〕ピラゾールを得る。

原料合成例95

3-アミノ-2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ〔4, 3-c〕ピラゾールとクロロアセチルクロリドを原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ〔4, 3-c〕ピラゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドを得る。

原料合成例96

N-(2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ〔4, 3-c〕ピラゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ〔4, 3-c〕ピラゾールを得る。

【0072】原料合成例97

3-アミノ-2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ〔4, 3-c〕ピラゾールと4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ〔4, 3-c〕ピラゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

原料合成例98

3-シアノピラン-4-オンとメチルヒドラジンを原料合成例64と同様の操作で反応させ、3-アミノ-2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ〔4, 3-c〕ピラゾールを得る。

原料合成例99

3-アミノ-2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ〔4, 3-c〕ピラゾールとクロロアセチルクロリドを原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ〔4, 3-c〕ピラゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドを得る。

原料合成例100

N-(2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ〔4, 3-c〕ピラゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-フルオロフェニル)ピペ

ラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ〔4, 3-c〕ピラゾールを得る。

【0073】原料合成例101

3-アミノ-2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ〔4, 3-c〕ピラゾールと4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ〔4, 3-c〕ピラゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

原料合成例102

3-シアノ-1-メチル-4-ビペリドンとメチルヒドラジンを原料合成例64と同様の操作で反応させ、3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-2, 5-ジメチルピリド〔4, 3-c〕ピラゾールを得る。

原料合成例103

3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-2, 5-ジメチルピリド〔4, 3-c〕ピラゾールとクロロアセチルクロリドを原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-2, 5-ジメチルピリド〔4, 3-c〕ピラゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドを得る。

原料合成例104

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-2, 5-ジメチルピリド〔4, 3-c〕ピラゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-2, 5-ジメチルピリド〔4, 3-c〕ピラゾールを得る。

原料合成例105

3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-2, 5-ジメチルピリド〔4, 3-c〕ピラゾールと4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-2, 5-ジメチルピリド〔4, 3-c〕ピラゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

【0074】原料合成例106

2-シアノ-4-メチルシクロヘキサノンとメチルヒドラジンを原料合成例64と同様の操作で反応させ、3-アミノ-2, 5-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾールを得る。

原料合成例107

3-アミノ-2, 5-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾールとクロロアセチルクロリドを原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-(2, 5-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ

－2H－インダゾール－3－イル）－2－クロロアセタミドを得る。

原料合成例108

N－（2，5－ジメチル－4，5，6，7－テトラハイドロ－2H－インダゾール－3－イル）－2－クロロアセタミドと1－（4－フルオロフェニル）ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3－（（2－（4－（4－フルオロフェニル）ピペラジン－1－イル）エチル）アミノ）－2，5－ジメチル－4，5，6，7－テトラハイドロ－2H－インダゾールを得る。

原料合成例109

3－アミノ－2，5－ジメチル－4，5，6，7－テトラハイドロ－2H－インダゾールと4－ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N－（2，5－ジメチル－4，5，6，7－テトラハイドロ－2H－インダゾール－3－イル）－4－ニトロベンズアミドを得る。

【0075】原料合成例110

N－（5，6，7，8－テトラハイドロキナゾリン－4－イル）－2－クロロアセタミドと1－（2－クロロフェニル）ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、1－（（2－（4－（2－クロロフェニル）ピペラジン－1－イル）エチル）アミノ）－5，6，7，8－テトラハイドロキナゾリンを得る。

原料合成例111

N－（5，6，7，8－テトラハイドロキナゾリン－4－イル）－2－クロロアセタミドと1－フェニルピペラジンとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、1－（5，6，7，8－テトラハイドロキナゾリン－4－イル）－2－（4－フェニルピペラジン－1－イル）アセタミドを得る。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4－（（2－（4－フェニルピペラジン－1－イル）エチル）アミノ）－5，6，7，8－テトラハイドロキナゾリンを得る。

原料合成例112

N－（2－メチル－4，5，6，7－テトラハイドロ－2H－インダゾール－3－イル）－2－クロロアセタミドと4－フェニルピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3－（（2－（4－フェニルピペラジン－1－イル）エチル）アミノ）－2－メチル－4，5，6，7－テトラハイドロ－2H－インダゾールを得る。

原料合成例113

N－（2－メチル－4，5，6，7－テトラハイドロ－2H－インダゾール－3－イル）－2－クロロアセタミドと4－（4－フルオロフェニル）ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3－（（2－（4－

（4－フルオロフェニル）ピペラジン－1－イル）エチル）アミノ）－2－メチル－4，5，6，7－テトラハイドロ－2H－インダゾールを得る。

【0076】原料合成例114

N－（2－メチル－4，5，6，7－テトラハイドロ－2H－インダゾール－3－イル）－2－クロロアセタミドと4－フェニル－1，2，3，6－テトラハイドロピリジンとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3－（（2－（4－フェニル－1，2，3，6－テトラハイドロピリジン－1－イル）エチル）アミノ）－2－メチル－4，5，6，7－テトラハイドロ－2H－インダゾールを得る。

原料合成例115

N－（2－メチル－4，5，6，7－テトラハイドロ－2H－インダゾール－3－イル）－2－クロロアセタミドと4－（4－フルオロフェニル）－1，2，3，6－テトラハイドロピリジンとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3－（（2－（4－（4－フルオロフェニル）－1，2，3，6－テトラハイドロピリジン－1－イル）エチル）アミノ）－2－メチル－4，5，6，7－テトラハイドロ－2H－インダゾールを得る。

原料合成例116

N－（2－メチル－4，5，6，7－テトラハイドロ－2H－インダゾール－3－イル）ベンズアミド0.9gをジメチルホルムアミド10mlに溶解させ、室温で水素化ナトリウム15.5mgを加えた。室温で30分間攪拌し、2－（（3，4，5，6－テトラヒドロピリジン－2－イル）オキシ）エチルプロミド0.74gを加えた。室温で1時間、70℃で5時間反応させ、溶媒を減圧留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にメタノール5ml、p－トルエンスルホン酸10.0mgを加え、60℃で1時間加熱攪拌した。反応終了後溶媒を減圧留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって、N－（2－ヒドロキシエチル）－N－（2－メチル－4，5，6，7－テトラハイドロ－2H－インダゾール－3－イル）ベンズアミド1.08gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-1.85

(4H, m), 2.05-2.18 (1H, m), 2.30-2.45 (1H, m), 2.45-2.59 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.70-4.00 (4H, m), 7.16-7.39 (5H, m)

【0077】原料合成例117

N－（2－ヒドロキシエチル）－N－（2－メチル－4，5，6，7－テトラハイドロ－2H－インダゾール－3－イル）ベンズアミド1.08gをクロロホルム10mlに溶解し、氷冷下塩化チオニル0.4mlを滴下

した。室温で一晩攪拌し、反応液を氷-炭酸カリウム水溶液に注いだ。クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、N-(2-クロロエチル)-N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミド 0.8 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48-1.79 (4H, m), 1.99-2.13 (1H, m), 2.

27-2.40 (1H, m), 2.48-2.57 (2H, m), 3.55 (3H, s), 3.56-3.70 (1H, m), 3.72-3.84 (1H, m), 3.89-4.00 (1H, m), 4.12-4.24 (1H, m), 7.19-7.37 (5H, m)

上記原料合成例で得られる化合物の構造式を化30~化41に示す。

【0078】

【化30】

1



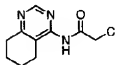
2



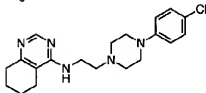
3



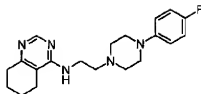
4



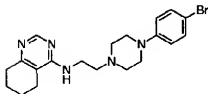
5



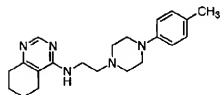
6



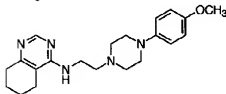
7



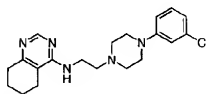
8



9

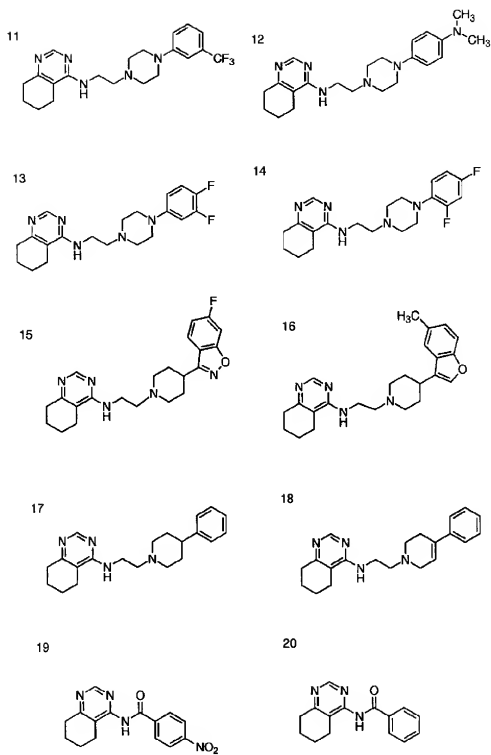


10



【0079】

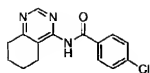
【化31】



【 0 0 8 0 】

【化 3 2】

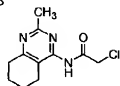
21



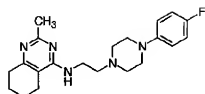
22



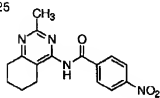
23



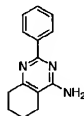
24



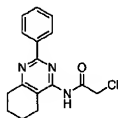
25



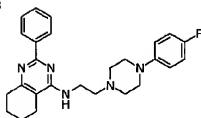
26



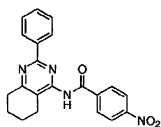
27



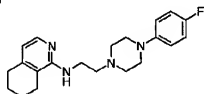
28



29



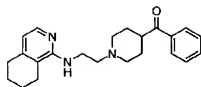
30



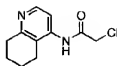
【 0 0 8 1 】

【化 3 3】

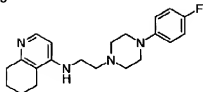
31



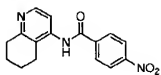
32



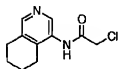
33



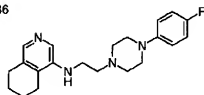
34



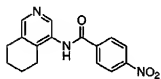
35



36



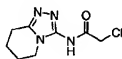
37



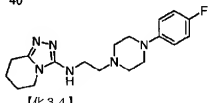
38



39



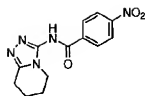
40



【 0 0 8 2 】

【化 3 4 】

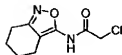
41



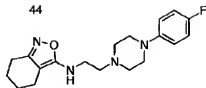
42



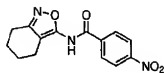
43



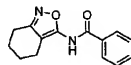
44



45



46



47



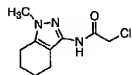
48



49



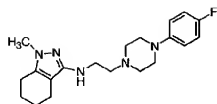
50



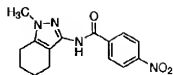
【 0 0 8 3 】

【 化 3 5 】

51



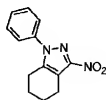
52



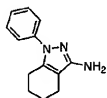
53



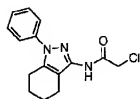
54



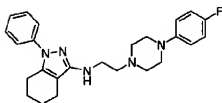
55



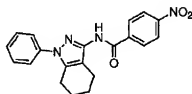
56



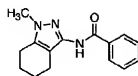
57



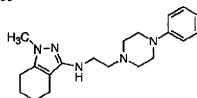
58



59



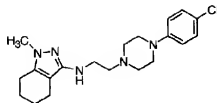
60



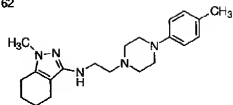
【 0 0 8 4 】

【 化 3 6 】

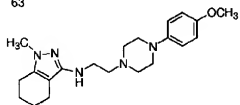
61



62



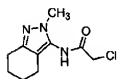
63



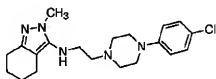
64



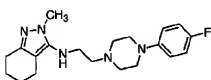
65



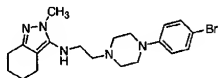
66



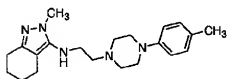
67



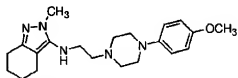
68



69



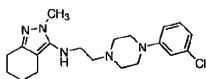
70



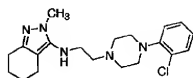
【 0 0 8 5 】

【化 3 7】

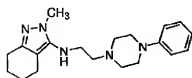
71



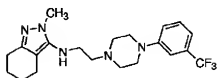
72



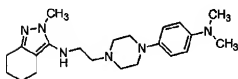
73



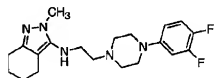
74



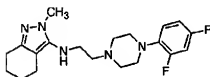
75



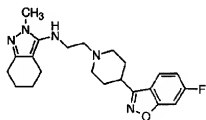
76



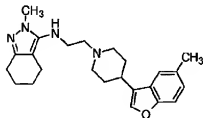
77



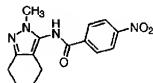
78



79



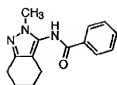
80



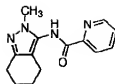
【 0 0 8 6 】

【 化 3 8 】

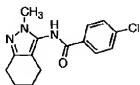
81



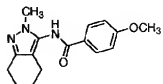
82



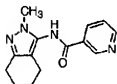
83



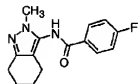
84



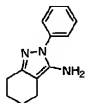
85



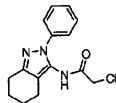
86



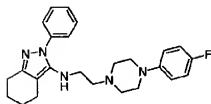
87



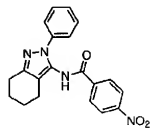
88



89

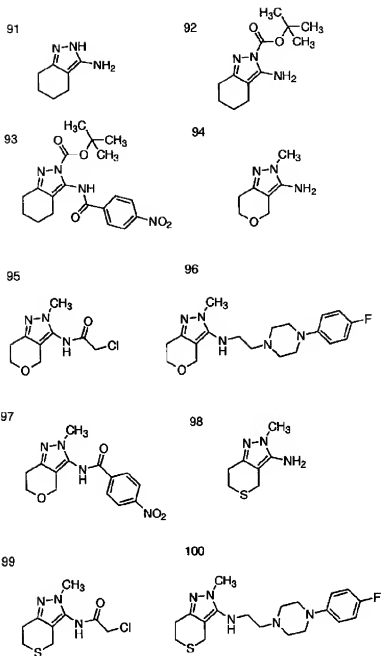


90



【 0 0 8 7 】

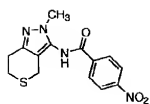
【 化 3 9 】



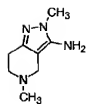
【 0 0 8 8 】

【 化 4 0 】

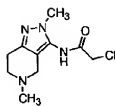
101



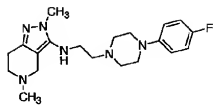
102



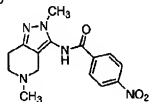
103



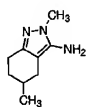
104



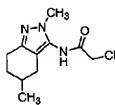
105



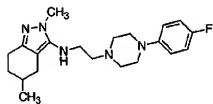
106



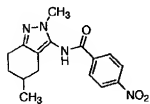
107



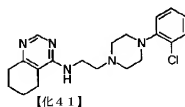
108



109



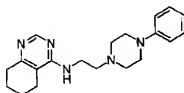
110



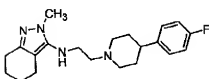
[0 0 8 9]

[[4 1]

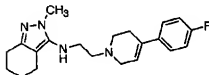
111



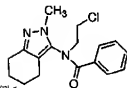
113



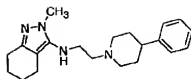
115



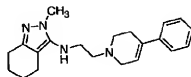
117



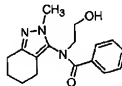
112



114



116



【0090】実施例1

4-((2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリンとトリエチルアミンをクロロホルムに溶解し、氷冷下4-ニトロベンゾイルクロリドを加える。反応終了後、反応液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を35%塩酸-メタノール混合溶媒に溶解させ、氷冷下スズ粉末を加える。反応終了後、反応液を炭酸カリウム水溶液で塩基性とし、クロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

実施例2

4-((2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

【0091】実施例3

4-((2-(4-(4-ブロモフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-ブロモフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ブロモフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5,

ペラジーン-1-イル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(2, 4-ジフルオロフェニル) ビペラジーン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(2, 4-ジフルオロフェニル) ビペラジーン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) ベンズアミドを得る。

実施例13

4-(2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル) ビペリジン-1-イル) エチル) アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル) ビペリジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル) ビペリジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) ベンズアミドを得る。

【0094】実施例14

4-(2-(4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル) ビペリジン-1-イル) エチル) アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル) ビペリジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル) ビペリジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) ベンズアミドを得る。

実施例15

4-(2-(4-フェニルビペリジン-1-イル) エチル) アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-フェニルビペリジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-フェニルビペリジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) ベンズアミドを得る。

実施例16

4-(2-(1, 2, 3, 6-テトラハイドロ-4-

フェニルビペリジン-1-イル) エチル) アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(1, 2, 3, 6-テトラハイドロ-4-フェニルビペリジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(1, 2, 3, 6-テトラハイドロ-4-フェニルビペリジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) ベンズアミドを得る。

実施例17

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -4-ニトロベンズアミドをジメチルホルムアミドに溶解し、室温で1当量の水素化ナトリウムと触媒量のヨウ化ナトリウムを加える。室温で30分攪拌した後、70℃で4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル) ビペリジンのジメチルホルムアミド溶液を滴下する。反応終了後、溶液を減圧で留去し、水を加え酢酸エチルで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶液を減圧で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N-(2-(4-ベンゾイルビペリジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を35%塩酸-メタノール混合溶媒に溶解させ、氷冷下スズ粉末を加える。反応終了後、反応液を炭酸カリウム水溶液で塩基性とし、クロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶液を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルビペリジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) ベンズアミドを得る。

【0095】実施例18

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -4-ニトロベンズアミドと4-(4-フルオロベンゾイル) -1-(2-クロロエチル) ビペリジンを実施例17と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロベンゾイル) ビペリジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例17と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロベンゾイル) ビペリジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) ベンズアミドを得る。

実施例19

4-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ビペラジン-1-イル) エチル) アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンとトリエチルアミンをクロロホ

ルムに溶解し、氷冷下ペンゾイルクロリドを加える。反応終了後、反応液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 20

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドをジメチルホルムアミドに溶解し、室温で1当量の水素化ナトリウムと触媒量のヨウ化ナトリウムを加える。室温で30分攪拌した後、70℃で4-ペンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピペラジンのジメチルホルムアミド溶液を滴下する。反応終了後、溶媒を減圧留去し、水を加え酢酸エチルで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N-(2-(4-ペンゾイルピペラジーン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 21

4-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンと4-クロロペンゾイルクロリドを実施例19と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-クロロベンズアミドを得る。

実施例 22

4-クロロ-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドと4-ペンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピペラジーンを実施例20と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ペンゾイルピペラジーン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-クロロベンズアミドを得る。

【0096】実施例 23

4-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-メチルキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)-4-クロロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 24

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-ペンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピペラジーンを実施例17と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ペンゾイルピペラジーン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例17と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ペンゾイルピペラジーン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 25

4-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-フェニルキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-フェニルキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-フェニルキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 26

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-フェニルキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-ペンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピペラジーンを実施例17と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ペンゾイルピペラジーン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-フェニルキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。この化合物を実施例17と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ペンゾイルピペラジーン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-フェニルキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

【0097】実施例 27

1-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリン-1-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリン-1-イル)ベンズアミドを得る。

1-イル) ベンズアミドを得る。

実施例 28

1- ((2- (4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリンを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-1-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2- (4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-1-イル) ベンズアミドを得る。

【0098】実施例 29

4- ((2- (4- (4-フルオロフェニル) ビペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4- (4-フルオロフェニル) ビペラジン-4-イル) エチル) -N- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-1-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2- (4- (4-フルオロフェニル) ビペラジン-1-イル) エチル) -N- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル) ベンズアミドを得る。

実施例 30

N- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル) -4-ニトロベンズアミドと 4-ベンゾイル-1- (2-クロロエチル) ビペリジンを実施例 17 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 17 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2- (4- (4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル) ベンズアミドを得る。

実施例 31

4- ((2- (4- (4-フルオロフェニル) ビペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリンを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4- (4-フルオロフェニル) ビペラジン-1-イル) エチル) -N- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-4-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2- (4- (4-フルオロフェニル) ビペラジン-1-イル) エチル) -N- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-4-イル) ベンズアミドを得る。

【0099】実施例 32

N- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-

4-イル) -4-ニトロベンズアミドと 4-ベンゾイル-1- (2-クロロエチル) ビペリジンを実施例 17 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-4-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 17 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2- (4- (4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-4-イル) ベンズアミドを得る。

実施例 33

3- ((2- (4- (4-フルオロフェニル) ビペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4- (4-フルオロフェニル) ビペラジン-1-イル) エチル) -N- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2- (4- (4-フルオロフェニル) ビペラジン-1-イル) エチル) -N- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) ベンズアミドを得る。

実施例 34

N- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) -4-ニトロベンズアミドと 4-ベンゾイル-1- (2-クロロエチル) ビペリジンを実施例 17 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 17 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2- (4- (4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) ベンズアミドを得る。

実施例 35

3- ((2- (4- (4-フルオロフェニル) ビペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾールを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4- (4-フルオロフェニル) ビペラジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2- (4- (4-フルオロフェニル) ビペラジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサ

実施例 4 5

3- ((2- (4-フェニルビバラジン-1-イル) エチル) アミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾールを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4-フェニルビバラジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2- (4-フェニルビバラジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

実施例 4 6

3- ((2- (4- (4-クロロフェニル) ビバラジン-1-イル) エチル) アミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾールを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4- (4-クロロフェニル) ビバラジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2- (4- (4-クロロフェニル) ビバラジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

【0102】実施例 4 7

3- ((2- (4- (4-メチルフェニル) ビバラジン-1-イル) エチル) アミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾールを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4- (4-メチルフェニル) ビバラジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2- (4- (4-メチルフェニル) ビバラジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

実施例 4 8

3- ((2- (4- (4-メトキシフェニル) ビバラジン-1-イル) エチル) アミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾールを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4- (4-メトキシフェニル) ビバラジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2- (4- (4-メトキシフェニル) ビバラジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-イン

ダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

実施例 4 9

N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドと4- (4-フルオロベンゾイル) -1- (2-クロロエチル) ペビリジンを実施例 1 7 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4- (4-フルオロベンゾイル) ペビリジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 7 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2- (4- (4- (4-フルオロベンゾイル) ペビリジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

実施例 5 0

N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドと4- (4-クロロベンゾイル) -1- (2-クロロエチル) ペビリジンを実施例 1 7 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4- (4-クロロベンゾイル) ペビリジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 7 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2- (4- (4- (4-クロロベンゾイル) ペビリジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

【0103】実施例 5 1

3- ((2- (4- (4-クロロフェニル) ビバラジン-1-イル) エチル) アミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール 2. 0 g とトリエチルミン 2. 3 ml を二塩化メチレン 40 ml に溶解し、氷冷下 4-ニトロベンゾイルクロリド 1. 5 g を加えた。反応終了後、反応液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N- (2- (4- (4-クロロフェニル) ビバラジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミド 2. 2 g を得た。この化合物を 3 5 %塩酸 40 ml -メタノール 10 ml 混合溶媒に溶解させ、氷冷下スズ粉末 1. 5 g を加えた。反応終了後、反応液を炭酸カリウム水溶液で塩基性とし、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、マレイン酸塩として 4-アミノ-N- (2- (4- (4-クロロフェニル) ビバラジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メ

チル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミド・マレイン酸 0.98 g を得た。

融点 170-171℃

実施例 52

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例 51 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 51 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 53

3-(2-(4-(4-プロモフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例 51 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-プロモフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 51 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-プロモフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

【0104】実施例 54

3-(2-(4-(4-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例 51 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 51 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 55

3-(2-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例 51 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズ

アミドを得る。この化合物を実施例 51 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 56

3-(2-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例 51 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 51 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

【0105】実施例 57

3-(2-(4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例 51 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 51 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 58

3-(2-(4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例 51 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-フェニルピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 51 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 59

3-(2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例 51 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペ

ラジーン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2- (4- (3-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジーン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

実施例60

3- ((2- (4- (4-ジメチルアミノフェニル) ピペラジーン-1-イル) エチル) アミノ) -4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N- (2- (4- (4-ジメチルアミノフェニル) ピペラジーン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2- (4- (4-ジメチルアミノフェニル) ピペラジーン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

実施例61

3- ((2- (4- (3, 4-ジフルオロフェニル) ピペラジーン-1-イル) エチル) アミノ) -4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N- (2- (4- (3, 4-ジフルオロフェニル) ピペラジーン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2- (4- (3, 4-ジフルオロフェニル) ピペラジーン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

【0106】実施例62

3- ((2- (4- (2, 4-ジフルオロフェニル) ピペラジーン-1-イル) エチル) アミノ) -4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N- (2- (4- (2, 4-ジフルオロフェニル) ピペラジーン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2- (4- (2, 4-ジフルオロフェニル) ピペラジーン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

実施例63

3- ((2- (4- (6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル) ピペラジーン-1-イル) エチル) アミノ) -4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N- (2- (4- (6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル) ピペラジーン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2- (4- (6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル) ピペラジーン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

実施例64

3- ((2- (4- (5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル) ピペラジーン-1-イル) エチル) アミノ) -4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N- (2- (4- (5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル) ピペラジーン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2- (4- (5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル) ピペラジーン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

実施例65

N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミド900mgをジメチルホルムアミド10mlに溶解し、室温で水素化ナトリウム132mgと触媒量のヨウ化ナトリウムを加えた。室温で30分攪拌した後、70℃で4-ベンゾイル-1- (2-クロロエチル) ピペラジーン754mgのジメチルホルムアミド溶液5mlを滴下した。反応終了後、溶媒を減圧で留去し、水を加え酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N- (2- (4-ベンゾイルピペラジーン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得た。この化合物を35%塩酸5ml-メタノール5ml混合溶媒に溶解させ、氷冷下スズ粉末356mgを加えた。反応終了後、反応液を炭酸カリウム水溶液で塩基性とし、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精

製することにより、4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得た。融点157-158℃

【0107】实施例66

N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドと4- (4-フルオロペンゾイル) -1- (2-クロロエチル) ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N- (2- (4- (4-フルオロペンゾイル) ピペリジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2- (4- (4-フルオロペンゾイル) ピペリジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

实施例 67

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-(4-クロロベンゾイル)-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-クロロベンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-クロロベンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

实施例 68

N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-(4-メチルペンゾイル)-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例5と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-メチルペンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例6と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-メチルペンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

实施例 69

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズア

ミドと4-(4-メトキシベンジル)-1-(2-クロロエチル)ペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-メトキシベンジル)ペリジジ-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-メトキシベンジル)ペリジジ-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

【0108】实施例70

N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンザミドと4-(2-クロロベンジル) -1-(2-クロロエチル) ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(2-クロロベンジル) ピペリジン-1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンザミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(2-クロロベンジル) ピペリジン-1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンザミドを得る。

实施例 7.1

N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドと4- (3-トリフルオロメチルベンジル) - (2-クロロエチル) ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N- (2- (4- (3-トリフルオロメチルベンジル) ピペリジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2- (4- (3-トリフルオロメチルベンジル) ピペリジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

实施例 7.2

N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-イソグゾール-3-イル) -4-ニトロベンゾミドと4- (4-ジメチルアミノペンシル) -1- (2-クロロエチル) ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N- (2- (4- (4-ジメチルアミノペンシル) ピペリジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-イソグゾール-3-イル) -4-ニトロベンゾミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させる。

せ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ジメチルアミノペンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 7 3

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-(3, 4-ジフルオロペンゾイル)-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例 6 5 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(3, 4-ジフルオロペンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 6 5 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(3, 4-ジフルオロペンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

【0109】実施例 7 4

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-(2, 4-ジフルオロペンゾイル)-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例 6 5 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(2, 4-ジフルオロペンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 6 5 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(2, 4-ジフルオロペンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 7 5

3-(2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル)アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例 5 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 5 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 7 6

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例 5 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)エチル)

-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 5 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 7 7

3-(2-(2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例 5 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-フェニルピペリジン-1-イル-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 5 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

【0110】実施例 7 8

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピペリジン-1-イル)エチル)アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例 5 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 5 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 7 9

3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール 1.5 g とトリエチルアミン 1.7 ml を二塩化メチレン 30 ml に溶解し、氷冷下ベンゾイルクロリド 0.84 g を加えた。反応終了後、反応液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド 0.68 g を得た。融点 138-139℃

実施例 8 0

N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミド 1.0 g をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、室温で水素化ナトリウム 1.76 mg と触媒量のヨウ化ナトリウムを加えた。室温で30分攪拌した後、70℃で4-ベンゾイル-1- (2-クロロエチル) ピペリジン 1.0 g のジメチルホルムアミド溶液 5 ml を滴下した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、水を加え酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N- (2- (4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミド 0.4 g を得た。融点 162-164℃

実施例 8 1

3- ((2- (4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールと2-ピリジンカルボニルクロリドを実施例 7 9 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -2-ピリジンカルボキサミドを得る。

実施例 8 2

N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -2-ピリジンカルボキサミドと4-ベンゾイル-1- (2-クロロエチル) ピペリジンを実施例 8 0 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -2-ピリジンカルボキサミドを得る。

【0111】実施例 8 3

3- ((2- (4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールと4-クロロベンゾイルクロリドを実施例 7 9 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-クロロベンズアミドを得る。

実施例 8 4

N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-クロロベンズアミドと4-ベンゾイル-1- (2-クロロエチル) ピペリジンを実施例 8 0 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-

2H-インダゾール-3-イル) -4-クロロベンズアミドを得る。

実施例 8 5

3- ((2- (4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールと4-メトキシベンゾイルクロリドを実施例 7 9 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-メトキシベンズアミドを得る。

実施例 8 6

N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-メトキシベンズアミドと4-ベンゾイル-1- (2-クロロエチル) ピペリジンを実施例 8 0 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-メトキシベンズアミドを得る。

実施例 8 7

3- ((2- (4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールと3-ピリジンカルボニルクロリドを実施例 7 9 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -3-ピリジンカルボキサミドを得る。

【0112】実施例 8 8

N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -3-ピリジンカルボキサミドと4-ベンゾイル-1- (2-クロロエチル) ピペリジンを実施例 8 0 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -3-ピリジンカルボキサミドを得る。

実施例 8 9

3- ((2- (4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールと4-フルオロベンゾイルクロリドを実施例 7 9 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-フルオロベンズアミドを得る。

実施例 9 0

N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-

2H-インダゾール-3-イル) -4-フルオロベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例80と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-フルオロベンズアミドを得る。

実施例91

4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドをメタノールに溶解し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウムを加える。反応終了後、反応液を氷水中に乾、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、4-アミノ-N-(2-(4-(フェニルヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

【0113】実施例92

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例93

3-(3-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N-(3-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(3-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例94

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(3-クロロプロピル)ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(3-(4-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)プロピル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(3-(4-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)プロピル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

ミドと4-ベンゾイル-1-(3-クロロプロピル)ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(3-(4-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)プロピル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(3-(4-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)プロピル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例95

3-(4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N-(4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

【0114】実施例96

N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(4-クロロブチル)ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(4-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)ブチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(4-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)ブチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例97

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-フルオロフェニル-2H-インダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-フルオロフェニル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-フルオロフェニル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 9 8

N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-フェニル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドと4-ベンゾイル-1- (2-クロロエチル) ピペリジンを実施例 6 5 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-フェニル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 6 5 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2- (4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-フェニル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

【0115】実施例 9 9

N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-第3級ブチルオキシカルボニル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドと4- (4-フルオロフェニル) -1- (2-クロロエチル) ピペラジンを実施例 6 5 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-第3級ブチルオキシカルボニル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 6 5 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2- (4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-第3級ブチルオキシカルボニル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。この化合物を二塩化メチレンに溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸を加える。反応終了後、反応液を氷水中に注ぎ、炭酸カリウムで塩基性とし、クロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-アミノ-N- (2- (4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

実施例 1 0 0

N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-第3級ブチルオキシカルボニル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドと4-ベンゾイル-1- (2-クロロエチル) ピペリジンを実施例 6 5 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-第3級ブチルオキシカルボニル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 6 5 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2- (4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-第3級ブチルオキシカルボニル-2H

-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。この化合物を実施例 9 9 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2- (4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

実施例 1 0 1

3- ((2- (4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールシクロヘキサニカルボニルクロリドを実施例 7 9 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) シクロヘキサニカルボキサミドを得る。

【0116】実施例 1 0 2

N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) シクロヘキサニカルボキサミドと4-ベンゾイル-1- (2-クロロエチル) ピペリジンを実施例 8 0 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) シクロヘキサニカルボキサミドを得る。

実施例 1 0 3

3- ((2- (4- (4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾールとアセチルクロリドを実施例 7 9 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4- (4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) アセタミド・2 シュウ酸塩・1 水和物を得た。融点 155-156℃

実施例 1 0 4

N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) アセタミドと4-ベンゾイル-1- (2-クロロエチル) ピペリジンを実施例 8 0 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) アセタミドを得る。

実施例 1 0 5

3- ((2- (4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ [4, 3-c] ピラゾールを実施例 5 1 と同様の操作で反応させ、N- (2- (4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N- (2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ [4, 3

—c) ピラゾール—3—イル) —4—ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4—アミノ—N—(2—(4—(4—フルオロフェニル) ピペラジン—1—イル) エチル) —N—(2, 4, 6, 7—テトラハイドロピラノ [4, 3—c] ピラゾール—3—イル) ベンズアミドを得る。

実施例1106

N—(2, 4, 6, 7—テトラハイドロピラノ [4, 3—c] ピラゾール—3—イル) —4—ニトロベンズアミドと4—ベンゾイル—1—(2—クロロエチル) ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N—(2—(4—ベンゾイルピペリジン—1—イル) エチル) —N—(2, 4, 6, 7—テトラハイドロピラノ [4, 3—c] ピラゾール—3—イル) —4—ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4—アミノ—N—(2—(4—ベンゾイルピペリジン—1—イル) エチル) —N—(2, 4, 6, 7—テトラハイドロピラノ [4, 3—c] ピラゾール—3—イル) ベンズアミドを得る。

【0117】実施例1107

3—((2—(4—(4—フルオロフェニル) ピペラジン—1—イル) エチル) アミノ) —2, 4, 6, 7—テトラハイドロチオピラノ [4, 3—c] ピラゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N—(2—(4—(4—フルオロフェニル) ピペラジン—1—イル) エチル) —N—(2, 4, 6, 7—テトラハイドロチオピラノ [4, 3—c] ピラゾール—3—イル) —4—ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4—アミノ—N—(2—(4—(4—フルオロフェニル) ピペラジン—1—イル) エチル) —N—(2, 4, 6, 7—テトラハイドロチオピラノ [4, 3—c] ピラゾール—3—イル) ベンズアミドを得る。

実施例1108

N—(2, 4, 6, 7—テトラハイドロチオピラノ [4, 3—c] ピラゾール—3—イル) —4—ニトロベンズアミドと4—ベンゾイル—1—(2—クロロエチル) ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N—(2—(4—ベンゾイルピペリジン—1—イル) エチル) —N—(2, 4, 6, 7—テトラハイドロチオピラノ [4, 3—c] ピラゾール—3—イル) ベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4—アミノ—N—(2—(4—ベンゾイルピペリジン—1—イル) エチル) —N—(2, 4, 6, 7—テトラハイドロチオピラノ [4, 3—c] ピラゾール—3—イル) ベンズアミドを得る。

実施例1109

4—アミノ—N—(2—(4—(4—フルオロフェニル) ピペラジン—1—イル) エチル) —N—(2, 4, 6, 7—テトラハイドロチオピラノ [4, 3—c] ピラ

ゾール—3—イル) ベンズアミドをギ酸に溶解し、氷冷下、30%過酸化水素を滴下し、5℃以下で攪拌する。反応終了後、反応液を氷水にかけ、炭酸カリウムで塩基性とした後に酢酸エチルで抽出する。酢酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4—アミノ—N—(2—(4—(4—フルオロフェニル) ピペラジン—1—イル) エチル) —N—(2, 4, 6, 7—テトラハイドロチオピラノ [4, 3—c] ピラゾール—5—オキシド—3—イル) ベンズアミドを得る。

【0118】実施例1110

4—アミノ—N—(2—(4—ベンゾイルピペリジン—1—イル) エチル) —N—(2, 4, 6, 7—テトラハイドロチオピラノ [4, 3—c] ピラゾール—3—イル) ベンズアミドを実施例109と同様の操作で反応させ、4—アミノ—N—(2—(4—ベンゾイルピペリジン—1—イル) エチル) —N—(2, 4, 6, 7—テトラハイドロチオピラノ [4, 3—c] ピラゾール—5—オキシド—3—イル) ベンズアミドを得る。

実施例1111

3—((2—(4—(4—フルオロフェニル) ピペラジン—1—イル) エチル) アミノ) —4, 5, 6, 7—テトラハイドロ—2H—2, 5—ジメチルピリド [4, 3—c] ピラゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N—(2—(4—(4—フルオロフェニル) ピペラジン—1—イル) エチル) —N—(4, 5, 6, 7—テトラハイドロ—2H—2, 5—ジメチルピリド [4, 3—c] ピラゾール) —4—ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4—アミノ—N—(2—(4—(4—フルオロフェニル) ピペラジン—1—イル) エチル) —N—(4, 5, 6, 7—テトラハイドロ—2H—2, 5—ジメチルピリド [4, 3—c] ピラゾール) ベンズアミドを得る。

実施例1112

N—(4, 5, 6, 7—テトラハイドロ—2H—2, 5—ジメチルピリド [4, 3—c] ピラゾール—3—イル) —4—ニトロベンズアミドと4—ベンゾイル—1—(2—クロロエチル) ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N—(2—(4—ベンゾイルピペリジン—1—イル) エチル) —N—(4, 5, 6, 7—テトラハイドロ—2H—2, 5—ジメチルピリド [4, 3—c] ピラゾール—3—イル) —4—ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4—アミノ—N—(2—(4—ベンゾイルピペリジン—1—イル) エチル) —N—(4, 5, 6, 7—テトラハイドロ—2H—2, 5—ジメチルピリド [4, 3—c] ピラゾール—3—イル) ベンズアミドを得る。

実施例1113

3—((2—(4—(4—フルオロフェニル) ピペラジン—1—イル) エチル) アミノ) —4, 5, 6, 7—テ

トラハイドロ-2, 5-ジメチル-2H-インダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 5-ジメチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 5-ジメチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

【0119】実施例114

N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 5-ジメチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 5-ジメチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 5-ジメチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例115

4-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン0.9gとトリエチルアミン1mLを塩化メチレン10mLに溶解させ、氷冷下アセチルクロライド570mgを加えた。反応終了後、反応液を炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、流出分を濃縮することによって油状物質を得た。この物質をイソプロピルアルコールに溶解させ、イソプロピルアルコール-塩酸を加え、塩酸塩として精製し、N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)アセタミド・1塩酸塩・1水和物390mgを得た。融点198-201℃

実施例116

4-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン0.7gとベンゾイルクロライド0.8gを実施例115と同様に反応させ、N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)

エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミド・1塩酸塩・0.3水和物0.98gを得た。融点192-194℃/分解

【0120】実施例117

4-(2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン0.7gとベンゾイルクロライド0.27mLを実施例115と同様に反応させ、N-(2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミド・1シュウ酸0.59gを得た。融点184-186℃/分解

実施例118

N-(2-クロロエチル)-N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドと4-(2, 3-ジメトキシベンゾイル)ピペリジンをジメチルホルムアミドに溶解させ、炭酸カリウムと触媒量のヨウ化カリウムを加えて70℃で加熱攪拌する。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって、N-(2-(4-(2, 3-ジメトキシベンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

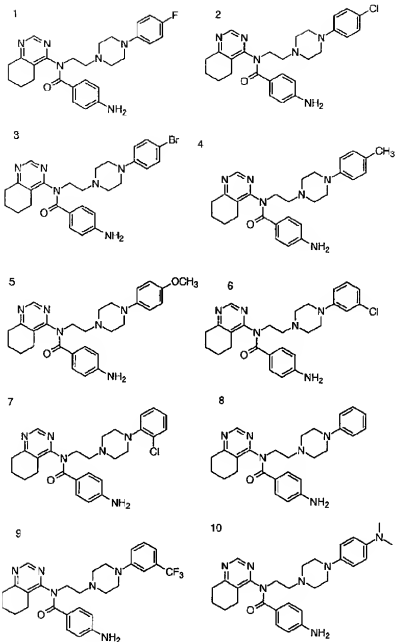
実施例119

N-(2-(4-(2, 3-ジメトキシベンゾイル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドをメタノールに溶解させ、室温で水素化ホウ素ナトリウムを加える。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって、N-(2-(4-(2, 3-ジメトキシフェニルヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)エチル)-N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

上記実施例で得られる化合物の構造式を化42-化53に示す。

【0121】

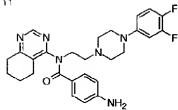
【化42】



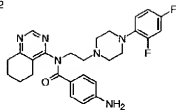
【0122】

【化43】

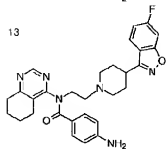
11



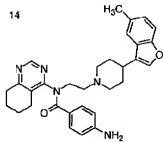
12



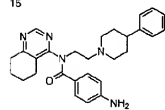
13



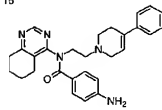
14



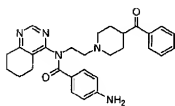
15



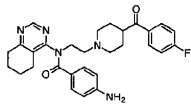
16



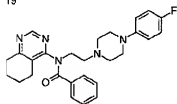
17



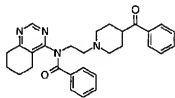
18



19



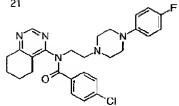
20



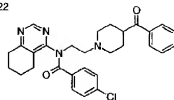
【0123】

【化44】

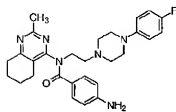
21



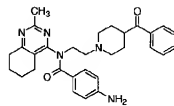
22



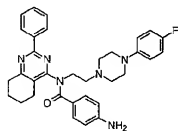
23



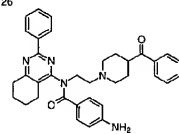
24



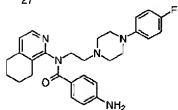
25



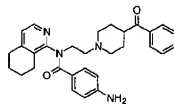
26



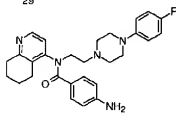
27



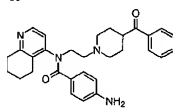
28



29



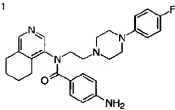
30



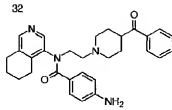
【0124】

【化45】

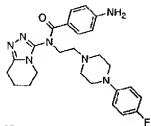
31



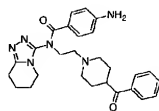
32



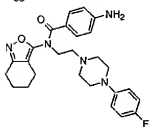
33



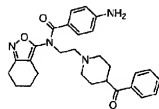
34



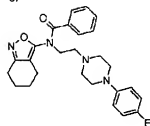
35



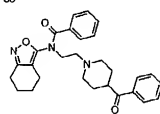
36



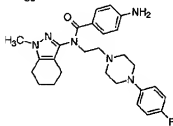
37



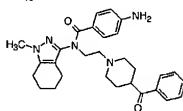
38



39

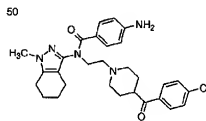
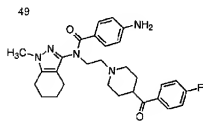
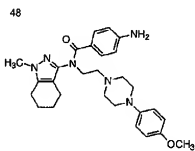
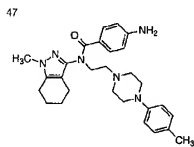
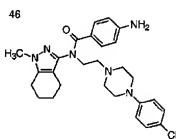
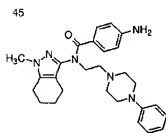
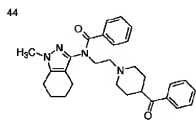
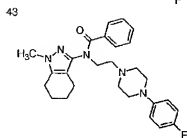
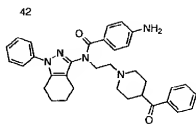
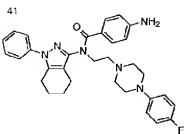


40



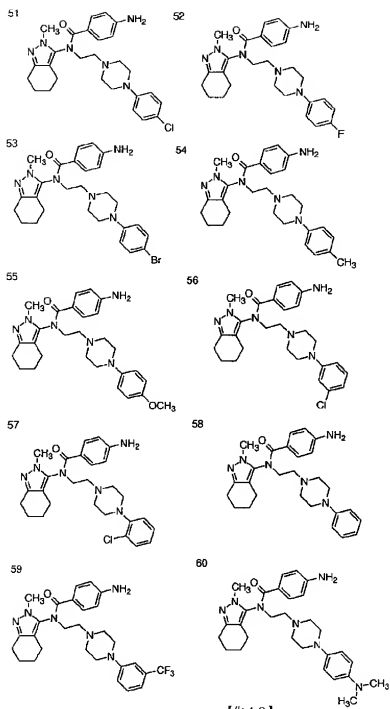
【 0 1 2 5 】

【 化 4 6 】



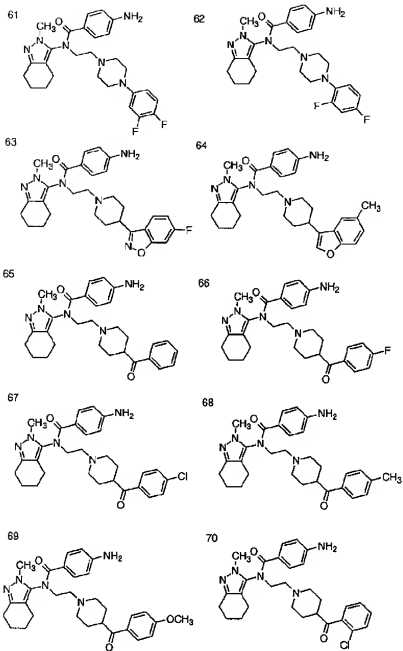
【 0 1 2 6 】

【 化 4 7 】



[0 1 2 7]

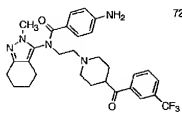
[1 4 8]



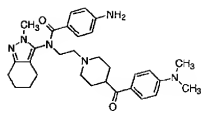
【 0 1 2 8 】

【 化 4 9 】

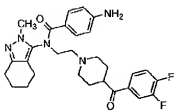
71



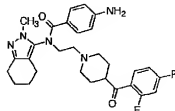
72



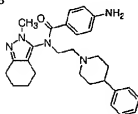
73



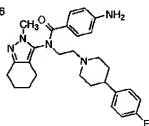
74



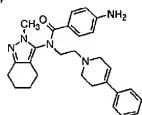
75



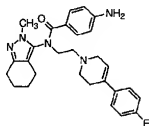
76



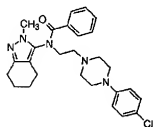
77



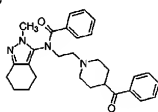
78



79

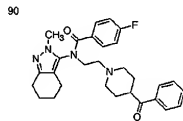
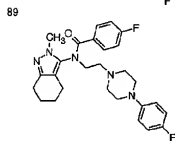
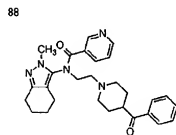
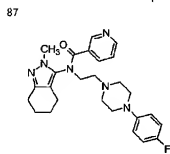
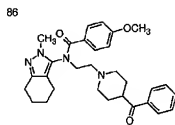
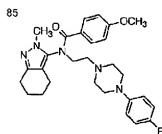
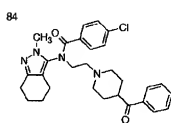
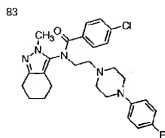
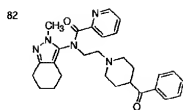
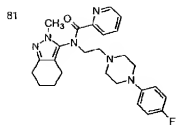


80



【0129】

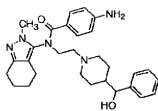
【化50】



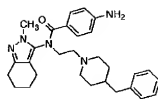
【0130】

【化51】

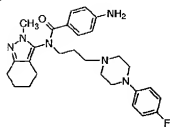
91



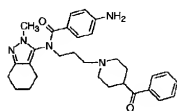
92



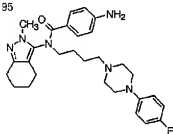
93



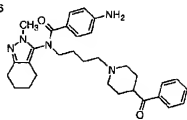
94



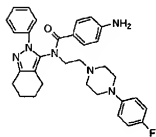
95



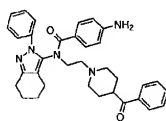
96



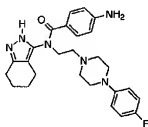
97



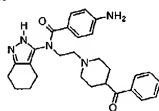
98



99



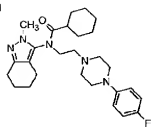
100



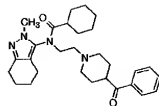
【 0 1 3 1 】

【 化 5 2 】

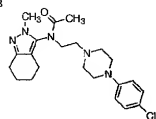
101



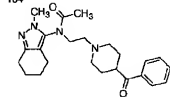
102



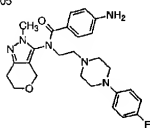
103



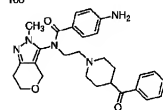
104



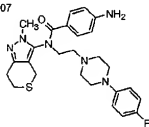
105



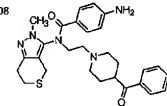
106



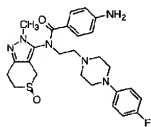
107



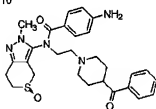
108



109

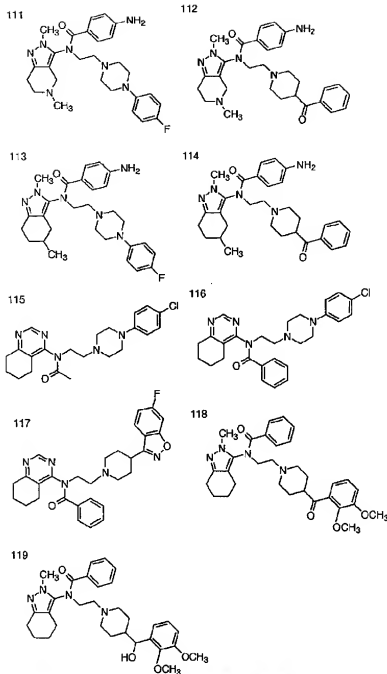


110



【0132】

【化53】



【0133】製剤処方例1

実施例1の化合物0、5部、乳糖25部、結晶セルロース35部およびコーンスターチ3部とよく混和したのち、コーンスターチ2部で製した結合剤とよく練合した。この練合物を16メッシュで篩過し、オープン中50℃で乾燥後、24メッシュで篩過する。ここに得た練合粉体とコーンスターチ8部、結晶セルロース11部およびタルク9部とよく混合したのち、圧搾打錠して1錠当たり有効成分0.5mg含有の錠剤を得る。

製剤処方例2

実施例1の化合物1、0.0mgと塩化ナトリウム9.0mgを注射用水にて溶解し、濾過して発熱物質を除去し、

濾液を無菌下にアンプルに移し、殺菌後、溶融密封することにより有効成分1.0mg含有注射剤を得る。

【0134】一般式(1)の化合物の優れた薬理活性は以下に示す一連の試験によって証明される。

実験例1：5-HT₂受容体に対する親和性（³H-ケタンセリン結合）

粗シナプス膜調製および結合実験はレイセン（Leysen J. E.）らの方法（モレキュラー・ファーマコロジー，第21巻，301頁（1982））に準じて行った。凍結保存したラット大脳皮質から粗シナプス膜を調製し、膜標本と³H-ケタンセリンを波長化合物存在下で37℃、20分間インキュベートした。反応終了

後、ただちにワットマンGF/Bフィルター（商品名）で吸引濾過し、フィルター上の放射能活性は液体シンチレーションカウンタで測定した。非特異的結合量は10 μ Mミアンセリン存在下で求めた。試験化合物の50%抑制濃度（IC₅₀）を非線形回帰より算出し、阻害定数（K_i値）を求めた。

【0135】実験例2：血小板凝集抑制作用
多血小板血漿調製および血小板凝集実験はボーン（Bonn, G. V. R.）らの方法（ジャーナル・オブ・フイジオロジー，第168巻，178頁（1963））に準じて以下に行った。キシロカインで局所麻酔した雄性日本白色ウサギの頸動脈より、血液量に対して1/10量の3.8%クエン酸ナトリウム液をあらかじめ添加した注射器で採血した。この血液を1000回転/分で10分間、室温で遠心分離して得た上清を多血小板血漿（PRP）とし、さらに3000回転/分で10分間遠心分離して得た上清を乏血小板血漿（PPP）として採取した。PRPおよびPPPによる計測値をそれぞれ0%凝集および100%凝集として血小板凝集率（%）を算出した。300 μ lのPRPに3 μ lの被験

化合物を添加し、37℃で5分間保温した。これに凝集惹起物質として単独では凝集を誘発しない濃度のコラーゲンおよび最終濃度3 μ Mの5-HTを添加し、凝集反応を7分間記録した。被験化合物の効果は最大凝集値を指標として対照群に対する抑制率で求めた。試験化合物の50%抑制濃度（IC₅₀）を非線形回帰により算出した。その結果、サルボグレートのIC₅₀値は0.26 μ Mを示し、本件実施例80の化合物は0.026 μ Mであった。

【0136】

【発明の効果】一般式（I）の本発明化合物、光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は強力かつ選択的な5-HT₂受容体拮抗作用を有し、血小板凝集抑制作用のほか、末梢循環改善作用を併せ持つ。したがって、本発明化合物は体外外路系に対する作用や血圧低下作用といった副作用の少ない血栓塞栓症、慢性動脈閉塞症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢循環障害、片頭痛、糖尿病性末梢神経障害、帯状疱疹後神経痛などの治療薬として有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶
C 07 D 217/22
231/56
239/94
261/20
401/12
211
231
239
403/12
239
405/14
211
413/12
211
413/14
211
471/04
101
106
491/052
495/04
111

F I
C 07 D 217/22
231/56
239/94
261/20
401/12
211
231
239
403/12
239
405/14
211
413/12
211
413/14
211
471/04
101
106 H
491/052
495/04
111

(72)発明者 中川 治人
福岡県東上郡吉富町大字小祝955番地 吉
富製薬株式会社開発研究所内

CONDENSED HETEROCYCLIC COMPOUND

Patent number: JP11171865
Publication date: 1999-06-29
Inventor: KUROITA TAKANOBU; BOUGAUCHI
 MASAHIRO; FUJIO MASAKAZU;
 NAKAGAWA HARUTO
Applicant: YOSHITOMI PHARMACEUTICAL
Classification:
- International: C07D239/94; A61K31/4427; A61K31/443;
 A61K31/445; A61K31/47; A61K31/472;
 A61K31/495; A61K31/496; A61K31/505;
 A61K31/517; A61P7/02; A61P9/00;
 A61P9/10; A61P43/00; C07D215/42;
 C07D217/22; C07D231/56; C07D261/20;
 C07D401/12; C07D403/12; C07D405/14;
 C07D413/12; C07D413/14; C07D471/04;
 C07D491/052; C07D495/04; C07D239/00;
 A61K31/4427; A61K31/445; A61K31/47;
 A61K31/472; A61K31/495; A61K31/496;
 A61K31/505; A61K31/517; A61P7/00;
 A61P9/00; A61P43/00; C07D215/00;
 C07D217/00; C07D231/00; C07D261/00;
 C07D401/00; C07D403/00; C07D405/00;
 C07D413/00; C07D471/00; C07D491/00;
 C07D495/00; (IPC1-7): C07D215/42;
 A61K31/445; A61K31/47; A61K31/495;
 A61K31/505; C07D217/22; C07D231/56;
 C07D239/94; C07D261/20; C07D401/12;
 C07D403/12; C07D405/14; C07D413/12;
 C07D413/14; C07D471/04; C07D491/052;
 C07D495/04

- european:

Application number: JP19970334675 19971204

Priority number(s): JP19970334675 19971204

Report a data error here

Abstract of JP11171865

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new compound having a 5-HT₂ receptor-antagonizing action, further having both a platelet agglutination-inhibiting action and a peripheral circulation-improving action and useful as a medicine for treating thromboembolism, etc. **SOLUTION:** A condensed heterocyclic compound of formula I R is a group selected from a group of formula II [R<1> is H, an alkyl or the like; A is a 1-4C linear or branched alkyl capable of having a substituent R<3> (R<3> is H, an alkyl or the like); B is a 1-4C linear or branched alkylene capable of having a group of the formula: R<3> a (R<3> a is H, an alkyl or the like); Y does not exist or is O, S, SO or the like] and the like; Z is a 1-8C alkyl or the like; D is a 1-8C linear or branched alkylene; Q-T is CH, CH₂-N or the like; G does not exist or is carbonyl or the like; Ar is an aryl or the like), for example, a compound of formula III. The compound of formula I is synthesized from a compound of formula IV and a compound of formula V (L is a 1-7C alkylene; V is Cl, Br or the like; W is Cl, Br or the like) as starting raw materials.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide